

551,414

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年10 月14 日 (14.10.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/087641 A1(51) 国際特許分類: C07C 251/86, C07D 211/70,
213/53, 233/61, 263/32, 277/10, 277/66, 295/12, 401/12,
413/12, 417/12, 471/04, 487/04, 513/04, A61K 31/15,
31/417, 31/421, 31/427, 31/437, 31/44, 31/495, 31/4439,
31/444, 31/4545, 31/4709, 31/496, 31/5377, A61P 3/00,
3/10, 25/00, 25/16, 25/28, 31/10, 35/00(CHEN, Chun-Jen) [—/JP]; 〒134-8630 東京都 江戸
川区 北葛西 1 丁目 1 6 番 1 3 号 第一製薬株式会
社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 三村 哲哉
(MIMURA, Tetsuya) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都 江戸
川区 北葛西 1 丁目 1 6 番 1 3 号 第一製薬株式会
社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/004607

(74) 代理人: 小栗 昌平, 外(OGURI, Shohei et al.); 〒107-
6013 東京都 港区 赤坂一丁目 1 2 番 3 2 号 アーク森
ビル 1 3 階 栄光特許事務所 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2004 年3 月31 日 (31.03.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-94257 2003 年3 月31 日 (31.03.2003) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一
製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒103-8234 東京都 中央区 日本橋 3 丁
目 1 4 番 1 0 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 川越 敬一
(KAWAGOE, Keiichi) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都 江戸
川区 北葛西 1 丁目 1 6 番 1 3 号 第一製薬株式会
社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 本木 佳代
子 (MOTOKI, Kayoko) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都 江
戸川区 北葛西 1 丁目 1 6 番 1 3 号 第一製薬株式会
社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 小田桐 高
志 (ODAGIRI, Takashi) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都 江
戸川区 北葛西 1 丁目 1 6 番 1 3 号 第一製薬株式
会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 鈴木 伸
之 (SUZUKI, Nobuyuki) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都 江
戸川区 北葛西 1 丁目 1 6 番 1 3 号 第一製薬株式
会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 陳 忠正(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が
可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

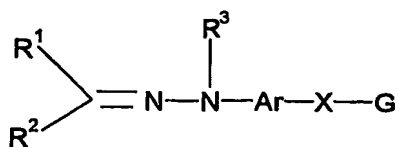
添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: HYDRAZONE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ヒドラゾン誘導体



drogen, etc.; Ar means a divalent group derived from an aromatic hydrocarbon, etc.; X means a single bond, an optionally substituted, linear or branched, C₁₋₃ alkylene, etc.; and G means halogeno, an (un) saturated, 5- or 6-membered, cyclic hydrocarbon group, an (un) saturated, 5- to 7-membered, heterocyclic group, etc.) Also provided is an agent for inhibiting the agglutination and/or deposition of an amyloid protein or amyloid-like protein, which contains the compound, salt, or solvate.

(57) Abstract: A compound represented by the general formula (I), a salt thereof, or a solvate of either. (I) (In the formula, R¹ means hydrogen, optionally substituted aryl, optionally substituted, (un) saturated, 5- to 7-membered, heterocyclic group, etc.; R² means hydrogen, optionally substituted aryl, optionally substituted, (un) saturated, 5- to 7-membered, heterocyclic group, etc.; R³ means hy-

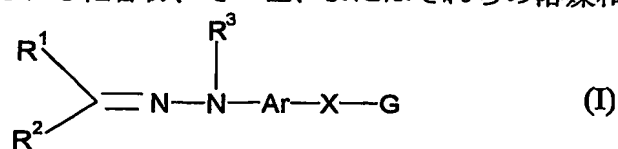
[続葉有]

WO 2004/087641 A1



(57) 要約:

一般式 (I) で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物



(式中、 R^1 は、水素原子、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環基等を意味する。 R^2 は、水素原子、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環基等を意味する。 R^3 は、水素原子等を、 Ar は、芳香族炭化水素等から誘導される2価の基を意味する。 X は、単結合、置換基を有することもある直鎖状または分枝状の炭素数1～3のアルキレン基等を意味する。 G は、ハロゲン原子、飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環基等を意味する。)、および該化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を含むアミロイド蛋白質もしくはアミロイド様蛋白の凝集および／または沈着阻害剤。

明 細 書

ヒドラゾン誘導体

技術分野

本発明は、アミロイド蛋白質またはアミロイド様蛋白の凝集および／または沈着阻害作用を有するヒドラゾン誘導体に関する。

背景技術

アミロイド症とはアミロイドと呼ばれる特殊な線維状の安定なタンパク凝集体が蓄積する疾患の総称で、ヒトにおいてはアミロイドを形成するタンパクやその蓄積部位によって多様な疾患（例、アルツハイマー病、ダウン症候群、クロイツフェルト・ヤコブ病、I I型糖尿病、透析アミロイドーシス、AAアミロイドーシス、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群、マックス・ウエルズ症候群、限局性心房性アミロイド、甲状腺髄様癌、皮膚アミロイドーシス、限局性結節性アミロイドーシス、ALアミロイドーシス、AHアミロイドーシス、家族性アミロイドポリニューロパチー、老人性全身性アミロイドーシス、脳血管アミロイドーシス、家族性地中海熱等）が含まれる。また、プリオンタンパクによるアミロイド症は動物にも広く発生し、動物種ごとに狂牛病、スクレイピー等の病名がつけられている。アミロイドとはコンゴレッドで染色され偏光顕微鏡観察で緑色偏光を発する幅10nm前後の枝分かれの無い線維状のタンパク凝集体として定義され、古典的には細胞外に蓄積したもののみを指し示す（Puchtler et al. J. Histochem. Cytochem, 10, 355-364, 1963参照）。

しかし、近年アミロイドの定義に合致するタンパク凝集体が細胞内に蓄積する疾患が多数見出されており（例、パーキンソン病、タウオパチー、ALS、CAGリピート病等）、これらの疾患と古典的なアミロイド症とを併せてコンフォメーション病という名称で総称することも提案されている（Carrell et al. Lancet, 350, 134-138, 1997参照）。アミロイドを形成するタンパクは、 β タンパク、プリオンタンパク、タウタンパク、 α -シヌクレインなど約20種類が知られており、これらのタンパクは β シート構造に富むことを共通の特徴とし、単量体では毒性を発揮しないが凝集すると臓器障害を起こすと考えられている（Pike et al. Brain Res., 563, 311-314, 1991およびLorenzo et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 12243, 1994参照）。また、アミロイドの形成過程は最初に短い凝集体が形成されることが律速段階であり、これが形成されるとこ

れを凝集核として線維状の凝集体の伸長が速やかに進行するという反応様式（「核依存性凝集反応」）をとることが知られている（Joseph et al. Cell, 73, 1055-1058, 1993 参照）。

コンフォメーション病の現在の確定診断は、生前の臨床兆候等に基づくものが中心であるが、完全な確定診断には生前の生検または死後の剖検によって病理組織学的にアミロイドまたはアミロイド様の凝集体の蓄積を確認することが必要である。また何れの疾病でも明確な症状がでる以前にこの凝集体の蓄積が進行していることが連続剖検例による病理検索等によって知られている（Braak et al. Acta Neuropathol., 82, 239-259, 1991 参照）。例として、65歳以上の老人の5～10%に発症し進行性の痴呆症を呈するアルツハイマー病を考えると、臨床診断法としては認知機能の低下を評価する方法（ADAS（Alzheimer's disease assessment scale）、MMSE（mini mental state examination）、長谷川式痴呆スケール）が一般的に用いられ、これに時として画像診断（MRI（magnetic resonance imaging）、CT（computed tomography））による脳萎縮所見等の検査、脳脊髄液の検査等の結果を総合して評価される。しかし、これらの方法ではアルツハイマー病の確定診断には不十分で、現状として基本的に死後に剖検をされてから診断が確定する（Khachaturian et al., Arch. Neurol., 42, 1097-1105, 1985 参照）。病理検索の結果より、アルツハイマー病脳における最も早期の病理学的変化であるアミロイドの蓄積およびそれに伴う神経変性は明確な臨床症状が生じる30～40年前には始まっていることが示され、臨床症状が出始めた時点では脳内病理像は既にかかなり進行してしまっていることがわかっている（Braak et al. Acta Neuropathol., 82, 239-259, 1991 参照）。このため、臨床現場において薬剤（脳機能改善薬等）の治療効果がかなり限定されているのは、現状の診断法では治療開始時期が遅れるためであるという指摘がなされている（Gauthier et al. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 25, 73-89, 2001 および Sramek et al., Ann Pharmacother, 34, 1179-1188, 2000 参照）。

このような現状を踏まえて、有効な治療を行う上で明確な症状の出る以前に病気の進行を検出する新しい診断法の開発研究が進められている。最近、アミロイドに結合性のあるタンパクまたは化合物を放射性標識し、これを投与し、人体外よりアミロイドに結合したこれらの放射性標識体の分布をSPECT（single photon emission computed tomography）、PET（positron emission tomography）によって検出することに成功した例が報告された。具体的にはアミロイドに結合するタンパクであるSAP（serum amyloid P component）を ^{123}I 標識したもので末梢性のアミロイド蓄積をγカメラによ

って検出するものや (Hawkins et al. Lancet, 1413-1418, 1988およびLovat et al., Gut, 42, 727-734, 1998参照)、同じくアミロイド結合性のFDNDP (2-(1,1-dicyanopropen-2-yl)-6-(2-fluoroethyl)-methylamino)-naphthalene) の¹⁸F 標識化合物をプローブとしてPETによって、アルツハイマー病患者脳中におけるβタンパクやタウタンパクのアミロイドの蓄積を検出したとの報告がある (Kooresb et al. Am. J. Geriatr. Psychiatry, 10, 24-35, 2002参照)。

しかし、前者はヒトの血液製剤を原料とすることと、SAPが末梢投与では脳内に移行しないことから臨床での使用・適用症が大幅に制限されている (Lovat et al., Alzheimer Disease and Associated Disorders, Vol. 12, No. 3, pp.208-210, 1998参照)。後者は、非特異的な組織結合が多く、より特異性の高い結合特性のある化合物の開発が望まれている。

コンフォメーション病においては、アミロイドの形成・組織沈着を抑制し、望ましくは再溶解させることが有効な治療法であると考えられるが、この目的に用いることのできる広く許容された治療薬は未だ無く、治療法としては何れの疾患でも対症療法のみが行われているというのが現状である。実験レベルでは、アミロイドまたはそれを構成するタンパクに結合する薬剤を用いてアミロイドの形成を阻害する薬剤をアミロイド症の治療薬として応用する研究が行われている (Kisilivsky et al. Nature Medicin, 4, 772-773, 1998、Soto et al. Nature Medicin, 4, 882-886, 1998およびTomiya et al. J Biol Chem., 271, 6839-6844, 1996参照)。アミロイドに特異的に結合することができる化合物はアミロイドの形成を抑制したり、形成されたアミロイドの細胞・組織への結合を抑制し、更には溶解することによって、ヒトおよび動物の種々のコンフォメーション病の治療薬になる (Burgevin et al. Neuro Report, 5, 2429-2432, 1994参照) と共に、その化合物を何らかの方法で標識 (放射性標識、ビオチン標識等) し、その標識を検出する装置を用いることによって、アミロイドの蓄積をヒトおよび動物の生体内、生体外で簡便に検査する体内・体外診断薬としても応用することが可能である (Klunk et al. Neurobiol Aging, 16, 514-548, 1995参照)。

発明の開示

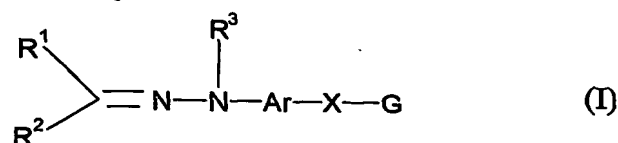
本発明は、アミロイド蛋白質またはアミロイド様蛋白の凝集および／または沈着阻害作用を有するヒドラゾン誘導体を提供するものである。

本発明者等は鋭意検討した結果、アミロイド (様) 蛋白質の凝集阻害作用および形成された凝集体の細胞への結合の阻害作用を有し、アミロイドと呼ばれる特殊な線維状の

安定なタンパク凝集体が蓄積すること起因する疾患の予防および／または治療剤として有用な化合物を見出し、さらに何らかの方法で標識（放射性標識、ビオチン標識等）し、その標識を検出する装置を用いることによって、アミロイドの蓄積をヒトおよび動物の生体内、生体外で簡便に検査する体内・体外診断薬としても応用することができる化合物を見出し、本発明を完成させた。

本発明の化合物は、アミロイド（様）蛋白質が関与するアルツハイマー病の他、ダウン症候群、クロイツフェルト・ヤコブ病、I I型糖尿病、透析アミロイドーシス、AAアミロイドーシス、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群、マックス・ウエルズ症候群、限局性心房性アミロイド、甲状腺髄様癌、皮膚アミロイドーシス、限局性結節性アミロイドーシス、ALアミロイドーシス、AHアミロイドーシス、家族性アミロイドポリニューロパチー、老人性全身性アミロイドーシス、脳血管アミロイドーシス、家族性地中海熱、パーキンソン病、タウオパチー、ALS、CAGリピート病などのコンフォメーション病の治療および診断薬として用いることができる。

即ち、本発明は、以下の一般式（I）で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を提供するものである。



（式中、 R^1 および R^2 は、各々独立して、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルケニル基、ハロゲノアルキニル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N、N-ジアルキルカルバモイル基、N-ヒドロキシアリルカルバモイル基、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の複素環アルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環アルケニル基を意味し、置換基は以下の群（A）から選ばれる1個または同一もしくは異なった2～3個を意味する。

群（A）：

ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲノアルキル基、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシアリル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボ

キシアルコキシ基、アルコキシカルボニルアルコキシ基、アラキルオキシ基、N-アルキルアミノアルキルカルボニル基、N, N-ジアルキルアミノアルキルカルボニル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルコキシ基、モルホリノカルボニルアルコキシ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アミノスルホニル基、N-アルキルアミノスルホニル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニル基、スルホ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、テトラゾリル基、トリアルキルスズ基、トリアルキルシリル基、アミノスルホニルアルキル基、N-アルキルアミノスルホニルアルキル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニルアルキル基、アラキル基、アルキルスルホニルアミノ基、N-アルキルアミノスルホニルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノスルホニルアミノ基、N-アルキルアミノアシルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノアシルアミノ基、

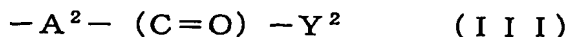
次式 (I I) で表される基



(基中、 A^1 は、単結合またはハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基を意味する。 Y^1 は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環基を意味する。

Y^1 上の置換基としては、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲノアルキル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノ基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノ基およびN-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノアルキル基から選ばれる1個または同一もしくは異なった2～3個を意味する。)、

次式 (I I I) で表される基

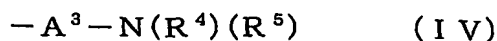


(基中、 A^2 は、単結合、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6の-O-アルキレン基(ただし、アルキレン基は基中のカルボニル基に結合する)を意味する。 Y^2 は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環基を意味する。

Y^2 上の置換基としては、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲノアルキル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノ基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアル

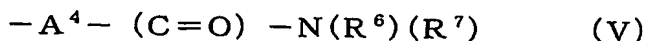
キル基、N-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノ基およびN-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノアルキル基から選ばれる1個または同一もしくは異なった2～3個を意味する。)、

次式 (I V) で表される基



(基中、 A^3 は、単結合、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6の-O-アルキレン基 (ただし、アルキレン基は基中の窒素原子に結合する) またはハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6の-(C=O)-アルキレン基 (ただし、アルキレン基は基中の窒素原子に結合する) を意味する。 R^4 および R^5 は、各々独立して、水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ハロゲノアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、N-アルキルアミノスルホニル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニル基、N-アルキルアミノアルキルカルボニル基、N, N-ジアルキルアミノアルキルカルボニル基、アルキルジフェニルシリルオキシアルキル基を意味する。) および

次式 (V) で表される基、



(基中、 A^4 は、単結合、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基またはハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6の-O-アルキレン基 (ただし、アルキレン基はカルボニル基に結合する) を意味する；

R^6 および R^7 は、各々独立して、水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ハロゲノアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、N-アルキルアミノスルホニル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニル基、N-アルキルアミノアルキルカルボニル基、N, N-ジアルキルアミノアルキルカルボニル基、アルキルジフェニルシリルオキシアルキル基を意味する。) ；

R^3 は、水素原子、置換基を有することもあるアルキル基、アシル基またはアルコキシカルボニル基を意味する；

A^r は、芳香族炭化水素、飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環から誘導される2価の基を意味し、群 (B) から選ばれる1個または同一もしくは異なった2～3個の置換基を有してもよい。

群 (B) :

ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲノアルキル基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、アルキルアミノ基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、メルカプト基、アルキルチオ基、アミノスルホニル基、N-アルキルアミノスルホニル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニル基、スルホ基、トリアルキルスズ基、およびトリアルキルシリル基；

Xは、単結合、置換基を有することもある直鎖状または分枝状の炭素数1~3のアルキレン基、置換基を有することもある直鎖状または分枝状の炭素数1~3のアルケニレン基、置換基を有することもある直鎖状または分枝状の炭素数1~3のアルキニレン基またはカルボニル基を意味する；

Gは、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルケニル基、ハロゲノアルキニル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、N-アルキルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノ基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5~6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5~7員の複素環基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環基を意味し、置換基は以下の群 (C) から選ばれる1個または同一もしくは異なった2~3個の置換基を意味する。

群 (C) :

ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルケニル基、ハロゲノアルコキシ基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、N-アルキルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノ基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、メルカプト基、アルキルチオ基、アミノスルホニル基、N-アルキルアミノスルホニル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニル基、オキソ基、トリアルキルスズ基、およびトリアルキルシリル基。

また、アミロイドが蓄積する疾患の画像診断プローブ用として有用な、式 (I) の置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 、Ar または G のいずれかが放射線放出核種で標識されている化合物、その塩またはそれらの溶媒和物を含む放射性診断薬を提供するものである。

さらには、一般式 (I) で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を含む医薬、アミロイド蛋白質もしくはアミロイド様蛋白の凝集および／または沈着阻害剤、コンフォメーション病の予防および／または治療剤、アミロイドが蓄積することに起因

する疾患の予防および／または治療剤を提供するものであり、また、アルツハイマー病、ダウン症候群、クロイツフェルト・ヤコブ病、I I型糖尿病、透析アミロイドーシス、AAアミロイドーシス、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群、マックス・ウェルズ症候群、限局性心房性アミロイド、甲状腺髄様癌、皮膚アミロイドーシス、限局性結節性アミロイドーシス、ALアミロイドーシス、AHアミロイドーシス、家族性アミロイドポリニューロパチー、老人性全身性アミロイドーシス、脳血管アミロイドーシス、家族性地中海熱、パーキンソン病、タウオパチー、ALS、CAGリピート病の予防および／または治療剤を提供するものである。

さらには、一般式(I)で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、上記疾患の予防および／または治療方法、上記放射性診断薬を投与し、放射線放出核種を検出することを特徴とするアミロイドの蓄積を診断する方法を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

以下に、一般式(I)で表される化合物における置換基について説明する。

<R¹およびR²について>

R¹およびR²は、各々独立して、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルケニル基、ハロゲノアルキニル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、N-ヒドロキシアルキルカルバモイル基、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の複素環アルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環アルケニル基を意味するものである。

ここで、アルキル基としては、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、ブチル基、tert-ブチル基等を挙げることができる。

アルケニル基としては、二重結合1個を有する直鎖状または分枝状の炭素数2～6のアルケニル基を意味し、例えば、ビニル基、アリル基、プロペニル基等を挙げることができる。

アルキニル基としては、三重結合1個を有する直鎖状または分枝状の炭素数2～6のアルキニル基を意味し、例えば、エチニル基、プロピニル基等を挙げることができる。

アルキルアミノ基としては、上記の炭素数1～6のアルキル基1個がアミノ基上に置換したものを意味し、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基等を挙げることができる。

ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

ハロゲノアルキル基としては、上記のハロゲン原子1個または同種もしくは異種のハロゲン原子2～3個が上記の炭素数1～6のアルキル基上に置換したものを意味し、例えば、クロロメチル基、1-ブロモエチル基、トリフルオロメチル基などを挙げることができる。

ハロゲノアルケニル基としては、上記のハロゲン原子1個または同種もしくは異種のハロゲン原子2～3個が上記の炭素数2～6のアルケニル基上に置換したものを意味し、例えば、2-クロロビニル基、2-ブロモアリル基などを挙げることができる。

ハロゲノアルキニル基としては、上記のハロゲン原子1個または同種もしくは異種のハロゲン原子2～3個が上記の炭素数2～6のアルキニル基上に置換したものを意味し、例えば、2-クロロエチニル基、2-ブロモプロピニル基などを挙げることができる。

アルコキシカルボニル基としては、メトキシ基、エトキシ基等の直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルコキシ基とカルボニル基から構成される炭素数2～7の基を意味し、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等を挙げることができる。

N-アルキルカルバモイル基としては、上記の炭素数1～6のアルキル基1個がカルバモイル基上に置換したものを意味し、例えば、N-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基等を挙げることができる。

N, N-ジアルキルカルバモイル基としては、同種または異種の上記の炭素数1～6のアルキル基2個がカルバモイル基上に置換したものを意味し、例えば、N, N-ジメチルカルバモイル基、N, N-ジエチルカルバモイル基、N-エチル-N-メチルカルバモイル基等を挙げることができる。

N-ヒドロキシアルキルカルバモイル基としては、水酸基1個が上記の炭素数1～6のアルキル基に置換したヒドロキシアルキル基1個がカルバモイル基上に置換したものを意味し、例えば、N-ヒドロキシメチルカルバモイル基、N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル基等を挙げることができる。

アリール基としては、炭素数6～14のアリール基を意味し、例えば、フェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基、ビフェニル基等を挙げることができる。

飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環基は、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を有する複素環が1価の基となったものを示し、例えば、フリル基、ピロリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリニル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサゾリニル基、チアゾリル基、チアゾリニル基、チアジアゾリル基、フラザニル基、ピラニル基、ピリジル基、テトラヒドロピリジル基、ピリミジル基、ピラジル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、オキサジニル基、オキサジアジニル基、モルホリニル基、チアジニル基、チアジアジニル基、チオモルホリニル基、テトラゾリル基、トリアゾリル基、トリアジニル基、アゼピニル基、ジアゼピニル基およびトリアゼピニル基等を挙げることができる。本発明においては、フリル基、ピロリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジル基、トリアジニル基等が好ましい。

飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環基とは、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環が1価の基となったものを意味し、その飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環は以下の(1)～(3)を意味する。

(1) 同種もしくは異種の飽和または不飽和の5～7員の複素環が2～3個縮合して形成された2環性または3環性の縮合複素環、

(2) 1個の飽和または不飽和の5～7員の複素環と1～2個の飽和または不飽和の5～6員の環状炭化水素が縮合して形成された2環性または3環性の縮合複素環、および

(3) 2個の飽和または不飽和の5～7員の複素環と1個の飽和または不飽和の5～6員の環状炭化水素が縮合して形成された3環性の縮合複素環。

上記の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環とは、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を有する複素環を示し、例えば、フラン、ピロール、チオフエン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、オキサゾリジン、チアゾール、チアジアゾール、フラザン、ピラン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、オキサジン、オキサジアジン、モルホリン、チアジン、チアジアジン、チオモルホリン、テトラゾール、トリアゾール、トリアジン、チアジアジン、オキサジアジン、アゼピン、ジアゼピン、トリアゼピン、チアゼピン、

オキサゼピン等挙げることができる。また、飽和または不飽和の5～6員の環状炭化水素とは、例えばシクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、ベンゼン等を挙げることができる。

飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環基の具体例としては、インドリル基、インドリニル基、イソインドリル基、イソインドリニル基、インダゾリル基、キノリル基、ジヒドロキノリル基、テトラヒドロキノリル基、イソキノリル基、テトラヒドロイソキノリル基、4H-キノリジニル基、キナゾリニル基、ジヒドロキナゾリニル基、テトラヒドロキナゾリニル基、キノキサリニル基、テトラヒドロキノキサリニル基、シンノリニル基、テトラヒドロシンノリニル基、インドリジニル基、テトラヒドロインドリジニル基、ベンゾチアゾリル基、テトラヒドロベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ナフチリジニル基、テトラヒドロナフチリジニル基、チエノピリジル基、テトラヒドロチエノピリジル基、チアゾロピリジル基、テトラヒドロチアゾロピリジル基、チアゾロピリダジニル基、テトラヒドロチアゾロピリダジニル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、テトラヒドロピロロピリジル基、ピロロピリミジニル基、ジヒドロピロロピリミジニル基、ピリドピリミジニル基、テトラヒドロピリドピリミジニル基、ピラノチアゾリル基、ジヒドロピラノチアゾリル基、フロピリジル基、テトラヒドロフロピリジル基、オキサゾロピリジル基、テトラヒドロオキサゾロピリジル基、オキサゾロピリダジニル基、テトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、ピロロチアゾリル基、ジヒドロピロロチアゾリル基、ピロロオキサゾリル基、ジヒドロピロロオキサゾリル基、チエノピロリル基、チアゾロピリミジニル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、イミダゾオキサゾリル基、イミダゾピリミジニル基、イミダゾピリジル基、テトラヒドロイミダゾピリジル基、ピラジノピリダジニル基、イミダゾトリアジニル基、オキサゾロピリジル基、ベンゾオキセピニル基、ベンゾアゼピニル基、テトラヒドロベンゾアゼピニル基、ベンゾジアゼピニル基、ベンゾトリアゼピニル基、チエノアゼピニル基、テトラヒドロチエノアゼピニル基、チエノジアゼピニル基、チエノトリアゼピニル基、チアゾロアゼピニル基、テトラヒドロチアゾロアゼピニル基等を挙げることができる。上記の縮合複素環基の縮合形式には特に制限はない。飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環基としては、上記の(2)および(3)の場合が好ましく、さらには(2)が好ましい。(2)の中でも、1個の飽和または不飽和の5～7員の複素環と1個の飽和または不飽和の5～6員の環状炭化水素が縮合して形成された2環性の縮合複素環が1個の基となったものが好ましく、さらには、1個の飽和ま

たは不飽和の5～7員の複素環と1個ベンゼン環が縮合して形成された2環性の縮合複素環が1価の基となったものが好ましい。本発明においては、イソインドリニル基、キノリル基、テトラヒドロキノリル基、イソキノリル基、テトラヒドロイソキノリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、チエノピリジル基、チアゾロピリジル基、テトラヒドロチアゾロピリジル基、ピロロピリジル基、ピロロピリミジニル基、オキサゾロピリジル基、テトラヒドロオキサゾロピリジル基、イミダゾチアゾリル基、イミダゾオキサゾリル基、イミダゾピリミジニル基、イミダゾピリジル基およびテトラヒドロイミダゾピリジル基等が好ましく、テトラヒドロイソキノリル基、テトラヒドロチアゾロピリジル基、イミダゾチアゾリル基、イミダゾオキサゾリル基、イミダゾピリミジニル基、イミダゾピリジル基、テトラヒドロイミダゾピリジル基等が特に好ましい。

アリールアルケニル基としては、上記のアリール基と炭素数2～6のアルケニレン基とで構成する基を意味し、例えば、スチリル基等を挙げることができる。

飽和もしくは不飽和の複素環アルケニル基としては、上記の飽和もしくは不飽和の複素環基と炭素数2～6のアルケニレン基とで構成する基を意味し、例えばチエニルエテニル基、ピリジルエテニル基等を挙げることができる。

飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環アルケニル基としては、上記の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環基と炭素数2～6のアルケニレン基とで構成する基を意味し、例えば、ベンゾフリルエテニル基、インドリルエテニル基等を挙げることができる。

上記のアリール基、飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環基、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環基、アリールアルケニル基、飽和もしくは不飽和の複素環アルケニル基、および、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環アルケニル基は、群(A)から選ばれる1個または同一もしくは異なった2～3個の置換基を有してもよく、以下に、これら置換基について説明する。

群(A)は、ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲノアルキル基、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルコキシ基、アルコキシカルボニルアルコキシ基、アラルキルオキシ基、N-アルキルアミノアルキルカルボニル基、N, N-ジアルキルアミノアルキルカルボニル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルコキシ基、モルホリノカルボニルアルコキシ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アミノスルホニル基、N-アルキルアミノスルホニル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニル基、スルホ基、

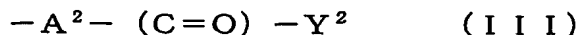
アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、テトラゾリル基、トリアルキルスズ基、トリアルキルシリル基、アミノスルホニルアルキル基、N-アルキルアミノスルホニルアルキル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニルアルキル基、アラルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、N-アルキルアミノスルホニルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノスルホニルアミノ基、N-アルキルアミノアシルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノアシルアミノ基、次式 (I I) で表される基



(基中、 A^1 は単結合またはハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基を意味する。 Y^1 は置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環基を意味する。

Y^1 上の置換基としては、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲノアルキル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノ基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノ基およびN-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノアルキル基から選ばれる1個または同一もしくは異なった2～3個を意味する。)、

次式 (I I I) で表される基



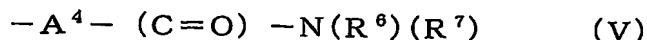
(基中、 A^2 は、単結合、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6の-O-アルキレン基(ただし、アルキレン基は基中のカルボニル基に結合する)を意味する。 Y^2 は置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環基を意味する。

Y^2 上の置換基としては、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲノアルキル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノ基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノ基およびN-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノアルキル基から選ばれる1個または同一もしくは異なった2～3個を意味する。)、

次式 (I V) で表される基



(基中、 A^3 は、単結合、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6の $-O-$ アルキレン基(ただし、アルキレン基は基中の窒素原子に結合する)またはハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6の $-(C=O)-$ アルキレン基(ただし、アルキレン基は基中の窒素原子に結合する)を意味する。 R^4 および R^5 は、各々独立して、水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ハロゲノアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、 N -アルキルアミノスルホニル基、 N , N -ジアルキルアミノスルホニル基、 N -アルキルアミノアルキルカルボニル基、 N , N -ジアルキルアミノアルキルカルボニル基、アルキルジフェニルシリルオキシアルキル基を意味する。) および次式(V)で表される基、



(基中、 A^4 は、単結合、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基またはハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6の $-O-$ アルキレン基(ただし、アルキレン基はカルボニル基に結合する)を意味する。

R^6 および R^7 は、各々独立して、水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ハロゲノアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、 N -アルキルアミノスルホニル基、 N , N -ジアルキルアミノスルホニル基、 N -アルキルアミノアルキルカルボニル基、 N , N -ジアルキルアミノアルキルカルボニル基、アルキルジフェニルシリルオキシアルキル基を意味する。) からなるものである。

群(A)において、ハロゲン原子としては、上述と同様に、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

アルキル基としては、上述と同様に、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、ブチル基、*tert*-ブチル基等を挙げることができる。

アルコキシ基としては、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルコキシ基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、*tert*-ブトキシ基等を挙げることができる。

ハロゲノアルキル基としては、上述と同様に、ハロゲン原子1個または同種もしくは異種のハロゲン原子2～3個が上記の炭素数1～6のアルキル基上に置換したものを意

味し、例えば、クロロメチル基、1-プロモエチル基、トリフルオロメチル基などを挙げることができる。

ヒドロキシアルキル基としては、水酸基1個が上記の炭素数1～6のアルキル基に置換したものを意味し、例えば、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基等を挙げることができる。

アルコキシカルボニル基としては、上記の炭素数1～6のアルコキシ基とカルボニル基から構成される炭素数2～7の基を意味し、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等を挙げることができる。

アミノアルキル基としては、アミノ基1個が上記の炭素数1～6のアルキル基に置換したものを意味し、例えば、アミノメチル基、アミノエチル基等を挙げることができる。

カルボキシアルコキシ基としては、カルボキシ基1個が上記の炭素数1～6のアルコキシ基に置換したものを意味し、例えば、カルボキシメトキシ基、1-カルボキシエトキシ基等を挙げることができる。

アルコキシカルボニルアルコキシ基としては、上記の炭素数2～7のアルコキシカルボニル基1個が上記の炭素数1～6のアルコキシ基に置換したものを意味し、例えば、メトキシカルボニルメトキシ基、エトキシカルボニルメトキシ基等を挙げることができる。

アラルキルオキシ基としては、上記のアラルキル基と酸素原子から構成される基を意味し、ベンジルオキシ基等を挙げることができる。

N-アルキルアミノアルキルカルボニル基としては、上記の炭素数1～6のアルキル基1個がアミノ基上に置換したN-アルキルアミノ基1個が炭素数1～6のアルキル基上に置換したN-アルキルアミノアルキル基とカルボニル基から構成される基を意味し、例えば、N-メチルアミノメチルカルボニル基、N-エチルアミノメチルカルボニル基等を挙げることができる。

N, N-ジアルキルアミノアルキルカルボニル基としては、同種または異種の上記の炭素数1～6のアルキル基2個がアミノ基上に置換したN, N-ジアルキルアミノ基1個が炭素数1～6のアルキル基上に置換したN, N-ジアルキルアミノアルキル基とカルボニル基から構成される基を意味し、例えば、N, N-ジメチルアミノメチルカルボニル基、N, N-エチルメチルアミノメチルカルボニル基等を挙げることができる。

カルボキシアルキル基としては、カルボキシ基1個が上記の炭素数1～6のアルキル基上に置換したものを意味し、例えば、カルボキシメチル基、1-カルボキシエチル基等を挙げることができる。

アルコキシカルボニルアルコキシ基としては、上記の炭素数2～7のアルコキシカルボニル基1個が上記の炭素数1～6のアルコキシ基に置換したものを意味し、例えば、メトキシカルボニルメトキシ基、エトキシカルボニルメトキシ基等を挙げることができる。

モルホリノカルボニルアルコキシ基としては、モルホリノ基とカルボニル基から構成されるモルホリノカルボニル基1個が上記の炭素数1～6のアルコキシ基に置換したものを意味し、例えば、モルホリノカルボニルメトキシ基、モルホリノカルボニルエトキシ基等を挙げることができる。

アルキルチオ基としては、上記の炭素数1～6のアルキル基と硫黄原子から構成される基を意味し、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基等を挙げることができる。

アミノスルホニル基は、アミノ基とスルホニル基から構成される基、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ を意味する。

N-アルキルアミノスルホニル基としては、上記の炭素数1～6のアルキル基1個が上記のアミノスルホニル基に置換したものを意味し、例えば、N-メチルアミノスルホニル基、N-エチルアミノスルホニル基等を挙げることができる。

N, N-ジアルキルアミノスルホニル基としては、同種または異種の上記の炭素数1～6のアルキル基2個が上記のアミノスルホニル基に置換したものを意味し、例えば、N, N-ジメチルアミノスルホニル基、N, N-エチルメチルアミノスルホニル基等を挙げることができる。

スルホ基とは、 $-\text{SO}_3\text{H}$ を意味する。

アルキルスルホニル基としては、上記の炭素数1～6のアルキル基とスルホニル基から構成されるものを意味し、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基等を挙げることができる。

アルキルスルホニルアルキル基としては、上記のアルキルスルホニル基1個が上記の炭素数1～6のアルキル基上に置換したものを意味し、例えば、メチルスルホニルメチル基、エチルスルホニルメチル基等を挙げることができる。

トリアルキルスズ基としては、同種または異種の上記の炭素数1～6のアルキル基3個がスズに置換したものを意味し、例えば、トリメチルスズ基、トリブチルスズ基等を挙げることができる。

トリアルキルシリル基としては、同種または異種の上記の炭素数1～6のアルキル基3個がケイ素に置換したものを意味し、例えば、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基等を挙げることができる。

アミノスルホニルアルキル基としては、上記のアミノスルホニル基1個が上記の炭素数1～6のアルキル基上に置換したものを意味し、例えば、アミノスルホニルメチル基、アミノスルホニルエチル基等を挙げることができる。

N-アルキルアミノスルホニルアルキル基としては、上記のアミノスルホニルアルキル基のアミノ基上に上記の炭素数1～6のアルキル基1個が置換したものを意味し、例えば、N-メチルアミノスルホニルメチル基、N-エチルアミノスルホニルメチル基等を挙げることができる。

N, N-ジアルキルアミノスルホニルアルキル基としては、上記のアミノスルホニルアルキル基のアミノ基上に同種または異種の上記の炭素数1～6のアルキル基2個が置換したものを意味し、例えば、N, N-ジメチルアミノスルホニルメチル基、N-エチル-N-エチルアミノスルホニルメチル基等を挙げることができる。

アラルキル基としては、上記のアリール基1個が上記の炭素数1～6のアルキル基上に置換したものを意味し、例えば、ベンジル基、フェネチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基等を挙げることができる。

アルキルスルホニルアミノ基としては、上記のアルキルスルホニル基1個がアミノ基に置換したものを意味し、例えば、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基等を挙げることができる。

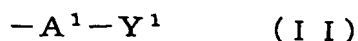
N-アルキルアミノスルホニルアミノ基としては、上記のN-アルキルアミノスルホニル基1個がアミノ基に置換したものを意味し、例えば、N-メチルアミノスルホニルアミノ基、N-エチルアミノスルホニルアミノ基等を挙げることができる。

N, N-ジアルキルアミノスルホニルアミノ基としては、上記のN, N-ジアルキルアミノスルホニル基1個がアミノ基に置換したものを意味し、例えば、N, N-ジメチルアミノスルホニルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノスルホニルアミノ基等を挙げることができる。

N-アルキルアミノアシルアミノ基としては、上記のN-アルキルアミノアルキルカルボニル基1個がアミノ基に置換したものを意味し、例えば、N-メチルアミノメチルカルボニルアミノ基、N-エチルアミノメチルカルボニルアミノ基等を挙げることができる。

N, N-ジアルキルアミノアシルアミノ基としては、上記のN, N-ジアルキルアミノアルキルカルボニル基1個がアミノ基に置換したものを意味し、例えば、N, N-ジメチルアミノメチルカルボニルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノメチルカルボニルアミノ基等を挙げることができる。

次式 (I I) で表される基



(基中、 A^1 は単結合またはハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基を意味する。 Y^1 は置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環基を意味する。

Y^1 上の置換基としては、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲノアルキル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、N-アルキルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノ基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノ基およびN-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノアルキル基から選ばれる1個または同一もしくは異なった2～3個を意味する。)における A^1 中のアルキレン基としては、例えば、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基等を挙げることができる。

Y^1 における飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環基とは、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を有する複素環が1価の基となったものを示し、例えば、フリル基、ピロリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリニル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサゾリニル基、チアゾリル基、チアゾリニル基、チアジアゾリル基、フラザニル基、ピラニル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、オキサジニル基、オキサジアジニル基、モルホリニル基、チアジニル基、チアジアジニル基、チオモルホリニル基、テトラゾリル基、トリアゾリル基、トリアジニル基、アゼピニル基、ジアゼピニル基およびトリアゼピニル基等を挙げることができる。

Y^1 上の置換基としてのハロゲン原子、アルキル基、ハロゲノアルキル基、アルコキシカルボニル基は上述と同様のものを意味する。

N-アルキルアミノ基としては、上述の炭素数1～6のアルキル基1個がアミノ基上に置換したものを意味し、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基等を挙げることができる。

N, N-ジアルキルアミノ基としては、同種または異種の上述の炭素数1～6のアルキル基2個がアミノ基上に置換したものを意味し、例えば、N, N-ジメチルアミノ基、N, N-エチルメチルアミノ基等を挙げることができる。

N-アルキルアミノアルキル基としては、上記のN-アルキルアミノ基1個が炭素数1～6のアルキル基上に置換したものを意味し、例えば、N-メチルアミノメチル基、1-(N-メチルアミノ)エチル基等を挙げることができる。

N, N-ジアルキルアミノアルキル基としては、上記のN, N-ジアルキルアミノ基1個が炭素数1～6のアルキル基上に置換したものを意味し、例えば、N, N-ジメチルアミノメチル基、N, N-エチルメチルアミノメチル基等を挙げることができる。

N-アルコキシカルボニル-N-アルキルアミノ基としては、上述の炭素数2～7のアルコキシカルボニル基および炭素数1～6のアルキル基がそれぞれアミノ基に置換したものを意味し、例えば、N-メトキシカルボニル-N-メチルアミノ基、N-エトキシカルボニル-N-メチルアミノ基等を挙げることができる。

N-アルコキシカルボニル-N-アルキルアミノアルキル基としては、上記のN-アルコキシカルボニル-N-アルキルアミノ基1個が上述の炭素数1～6のアルキル基に置換したものを意味し、例えば、N-メトキシカルボニル-N-メチルアミノメチル基、N-エトキシカルボニル-N-メチルアミノメチル基等を挙げることができる。

次式 (I I I) で表される基

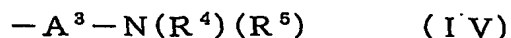


(基中、 A^2 は、単結合、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6の-O-アルキレン基(ただし、アルキレン基は基中のカルボニル基に結合する)を意味する。 Y^2 は置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環基を意味する。)

Y^2 上の置換基としては、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲンアルキル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、N-アルキルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノ基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノ基およびN-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノアルキル基から選ばれる1個または同一もしくは異なった2～3個を意味する。)における A^2 中のアルキレン基としては、例えば、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基等を挙げることができ、-O-アルキレン基としては、-O-メチレン基、-O-エチレン基等を挙げることができる。

Y^2 における飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環基は、 Y^1 における飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環基と同様のものを意味する。また、 Y^2 上の置換基も同様のものを意味する。

次式 (I V) で表される基



(基中、 A^3 は、単結合、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6の $-O-$ アルキレン基 (ただし、アルキレン基は基中の窒素原子に結合する) またはハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6の $-(C=O)-$ アルキレン基 (ただし、アルキレン基は基中の窒素原子に結合する) を意味する。

R^4 および R^5 は、各々独立して、水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ハロゲノアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、 N -アルキルアミノスルホニル基、 N , N -ジアルキルアミノスルホニル基、 N -アルキルアミノアルキルカルボニル基、 N , N -ジアルキルアミノアルキルカルボニル基、アルキルジフェニルシリルオキシアルキル基を意味する。) における A^3 中のアルキレン基としては、例えば、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基等を挙げることができ、 $-O-$ アルキレン基としては、 $-O-$ メチレン基、 $-O-$ エチレン基等を挙げることができ、 $-(C=O)-$ アルキレン基としては、例えば、 $-(C=O)-$ メチレン基、 $-(C=O)-$ エチレン基等を挙げることができる。

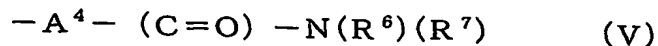
R^4 および R^5 におけるアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ハロゲノアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、 N -アルキルアミノスルホニル基、 N , N -ジアルキルアミノスルホニル基、 N -アルキルアミノアルキルカルボニル基、 N , N -ジアルキルアミノアルキルカルボニル基は上述と同様のものを意味する。

アシル基としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等の直鎖状または分枝状の炭素数1～6のアルカノイル基、ベンゾイル基、ナフトイル基等の炭素数7～15のアロイル基およびアルカノイル基に上述のアリール基1個が置換したアリールアルカノイル基 (例えば、フェナセチル基など) を意味する。

アルキルジフェニルシリルオキシアルキル基としては、ケイ素にフェニル基2個と上述の炭素数1～6のアルキル基1個が置換した基が酸素原子を介してアルキレン基と結

合する基を意味し、例えば、2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル等を挙げることができる。

次式(V)で表される基、



(基中、 A^4 は、単結合、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1~6のアルキレン基またはハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1~6の-O-アルキレン基(ただし、アルキレン基はカルボニル基に結合する)を意味する。

R^6 および R^7 は、各々独立して、水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ハロゲノアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、N-アルキルアミノスルホニル基、N,N-ジアルキルアミノスルホニル基、N-アルキルアミノアルキルカルボニル基、N,N-ジアルキルアミノアルキルカルボニル基、アルキルジフェニルシリルオキシアルキル基を意味する。)における A^4 中のアルキレン基としては、例えば、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基等を挙げることができ、-O-アルキレン基としては、-O-メチレン基、-O-エチレン基等を挙げることができる。

R^6 および R^7 における各々の基は、 R^4 および R^5 と同様のものを意味する。

本発明において、 R^1 および R^2 としては、水素原子、アルキル基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、ハロゲノアルケニル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、N,N-ジアルキルカルバモイル基、N-ヒドロキシアルキルカルバモイル基、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5~7員の複素環基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環基等が好ましい。

また、アリール基、飽和もしくは不飽和の5~7員の複素環基、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環基、アリールアルケニル基、飽和もしくは不飽和の複素環アルケニル基、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環アルケニル基上に置換することもある置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルコキシ基、アルコキシカルボニルアルコキシ基、N,N-ジアルキルアミノアルキルカルボニル基、カルボキシアルキル基、アミノスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、アミノスルホニルアルキル基、N,N-ジアルキルアミノスルホニルアルキル基、アラールキル基、アルキルスルホニルアミノ基、N,N-ジアルキルアミノ

スルホニルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノアシルアミノ基、式 (I I)、(I I I)、(I V) ならびに (V) で表される基が好ましい。

また、式 (I I) で表される基において、 Y^1 上の置換基としては、アルキル基、アミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノ基等が好ましい。

式 (I I I) で表される基において、 A^2 としては、単結合または炭素数1~6の-O-アルキレン基が好ましく、 Y^2 上の置換基としては、アルキル基が好ましい。

式 (I V) で表される基において、 R^4 および R^5 としては、各々独立して、水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ハロゲンアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニル基、N, N-ジアルキルアミノアルキルカルボニル基、アルキルジフェニルシリルオキシアルキル基等が好ましい。

式 (V) で表される基において、 R^6 および R^7 としては、各々独立して、水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基等が好ましい。

< R^3 について>

R^3 は、水素原子、置換基を有することもあるアルキル基、アシル基またはアルコキシカルボニル基を意味する。ここで、アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基は、< R^1 および R^2 について>で説明したものと同様のものを意味する。アルキル基上の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アミノ基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルキルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノ基等を挙げることができる。これらの基は、< R^1 および R^2 について>で説明したものと同様のものを意味する。本発明において、 R^3 としては、水素原子が好ましい。

<Arについて>

Arは、芳香族炭化水素、飽和もしくは不飽和の5~7員の複素環、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環から誘導される2価の基を意味するものである。

ここで、芳香族炭化水素としては、ベンゼン、ビフェニル、p-テルフェニル、ジフェニルメタン、インデン、ナフタレン、テトラリン、アントラセン等を挙げることができる。

飽和もしくは不飽和の5~7員の複素環、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環としては、< R^1 および R^2 について>で説明したものと同様のものを意味する。

本発明において、Arとしては、芳香族炭化水素または飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環から誘導される2価の基が好ましい。特に芳香族炭化水素から誘導される2価の基が好ましく、中でもフェニレン基が好ましい。フェニレン基としては、o-フェニレン基、m-フェニレン基、p-フェニレン基のいずれでもよいが、中でもp-フェニレン基が好ましい。

上記の芳香族炭化水素、飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環から誘導される2価の基は群(B)から選ばれる1個または同一もしくは異なった2～3個の置換基を有してよい。

群(B)は、ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲノアルキル基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、アルキルアミノ基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、メルカプト基、アルキルチオ基、アミノスルホニル基、N-アルキルアミノスルホニル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニル基、スルホ基、トリアルキルスズ基、およびトリアルキルシリル基からなるものであり、これらの基はR¹、R²およびR³の説明において、上述したものと同一ものを意味する。

本発明においては、群(B)中、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、ハロゲノアルキル基、アミノ基、ヒドロキシアルキル基等が好ましい。

<Xについて>

Xは、単結合、置換基を有することもある直鎖状または分枝状の炭素数1～3のアルキレン基、置換基を有することもある直鎖状または分枝状の炭素数1～3のアルケニレン基、置換基を有することもある直鎖状または分枝状の炭素数1～3のアルキニレン基またはカルボニル基を意味するものである。

ここで、炭素数1～3のアルキレン基としては、例えば、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基等を挙げることができる。

炭素数1～3のアルケニレン基としては、例えば、ビニレン基、プロペニレン基等を挙げることができる。

炭素数1～3のアルキニレン基としては、エチニレン基、プロピニレン基等を挙げることができる。

アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基は、置換基を有してもよいが、置換基としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子および水酸基等を挙げることができる。

本発明において、Xとしては、単結合または置換基を有することもある直鎖状または分枝状の炭素数1～3のアルキレン基が好ましい。

<Gについて>

Gは、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルケニル基、ハロゲノアルキニル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、N-アルキルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノ基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環基を意味するものである。

ここで、飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基としては、例えば、シクロペンチル基、シクロペンテニル基、シクロヘキシル基、シクロヘキサジエニル基、フェニル基等を挙げることができる。

飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基としては、例えば、インデニル基、インダニル基、テトラヒドロナフチル基、ナフチル基等を挙げることができる。

飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環基および飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環基は、 R^1 、 R^2 および R^3 において、説明したものと同一ものを意味する。

上記の基は、群(C)から選ばれる1個または同一もしくは異なった2～3個の置換基を有してもよく、以下に、これらの置換基について説明する。

群(C)は、ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルケニル基、ハロゲノアルコキシ基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、N-アルキルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノ基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、メルカプト基、アルキルチオ基、アミノスルホニル基、N-アルキルアミノスルホニル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニル基、オキソ基、トリアルキルスズ基、およびトリアルキルシリル基からなるものである。

ここで、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルケニル基、N-アルキルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノ基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カル

ボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、メルカプト基、アルキルチオ基、アミノスルホニル基、N-アルキルアミノスルホニル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニル基、トリアルキルスズ基およびトリアルキルシリル基は、 R^1 、 R^2 、 R^3 およびArにおいて、説明したものと同一ものを意味する。

ハロゲノアルコキシ基としては、ハロゲン原子1個または同種もしくは異種のハロゲン原子2～3個が上述の炭素数1～6のアルコキシ基上に置換したものを意味し、例えば、クロロメトキシ基等を挙げることができる。

本発明において、Gとしては、ハロゲン原子、ハロゲノアルケニル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、N, N-ジアルキルアミノ基、飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環基等が好ましく、フッ素原子、ヨウ素原子、2-フルオロエチル基、3-フルオロプロピル基、メトキシ基、オキサゾリル基、ピリジル基、オキサジアゾリル基、イミダゾピリジル基、イミダゾチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基等を具体的に好ましいものとして挙げることができる。

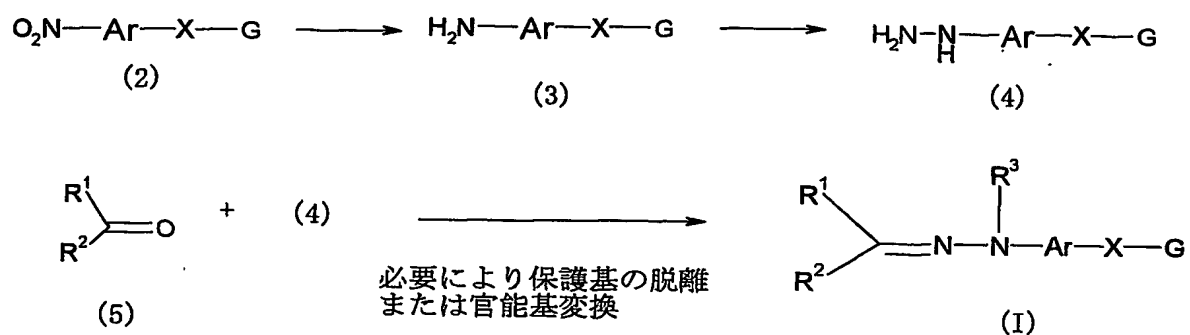
また、飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環基上の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルケニル基、ハロゲノアルコキシ基、N, N-ジアルキルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシアルキル基、オキソ基、トリアルキルスズ基およびトリアルキルシリル基等が好ましい。

本発明の一般式(I)で表される化合物は、ヒドラゾンのC=Nおよび炭素-炭素二重結合における個々の立体異性体およびそれらの混合物、また、ラセミ体、ラセミ体混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物、および個々のジアステレオマー等の光学あるいは幾何異性体およびそれらの混合物の全てを包含するものである。

本発明の一般式(I)で表される化合物の塩としては、医薬的に許容し得る塩であれば特に限定されないが、具体的には、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、硝酸塩および硫酸塩等の鉱酸塩類、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩およびp-トルエンスルホン酸塩等の有機スルホン酸塩類、並びに酢酸塩、プロパン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩、アジピン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩およびマンデル酸塩等の有機カルボン酸塩類等を挙げることができる。また、一般式(I)で表される化合物が酸性基を有する場合には、アルカリ金属イオンまたはアルカリ土類金属イオンの塩となってもよい。溶

媒和物としては、医薬的に許容し得るものであれば特に限定されないが、具体的には、水和物、エタノール和物等を挙げることができる。

一般式（I）で表される本発明の化合物は、種々の方法により製造することができ、以下に、製造方法の一例を説明する。なお、反応に際しては必要に応じて置換基を保護基で保護して行なえばよく、各置換基の変換順序は特に限定されるべきものではない。



（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Ar 、 X および G は、前記と同じものを示す。）

本発明の化合物（I）は、式（4）で表されるヒドラジン化合物に、式（5）で表されるアルデヒド化合物またはケトン化合物を反応させ、次いで所望により、保護基の除去や官能基変換をすることにより製造することができる。

通常、反応は溶媒中において、室温ないし加温下に行うが、アルデヒド化合物およびケトン化合物の種類により、加熱還流下に反応を実施することで反応が円滑に進行し、さらに脱水装置を用いて反応させるのがより有利である。

溶媒としては、基質、生成物、または試薬等と反応しない有機溶媒、例えばエタノール、メタノール、エーテル、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロエタン、シクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジオキサン、ジメトキシメタン、ジメトキエタン、酢酸エチル、アセトニトリル、 N 、 N -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の各種溶媒およびこれらの混合溶媒を用いることができる。好ましくは、エタノール、メタノール、ベンゼンおよびトルエン等およびこれら溶媒を含む混合溶媒を挙げることができる。保護基の除去は、常法にしたがって行えば良く、官能基変換の例として、窒素原子の保護基である第3級ブトキシカルボニル基の場合、塩酸あるいはトリフルオロ酢酸を用いることにより、本発明の化合物（I）を製造することができる。

上記の製造方法により製造された本発明の化合物（I）は、遊離体あるいはその塩として単離し、精製することができる。単離および精製は抽出、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適応して行うことができる。

こうして得られた遊離化合物またはその塩は、通常の造塩反応に付すことよりさらに別の塩に導くことができる。

本発明の化合物（I）の中間体（ヒドラジン化合物（4））は、式（3）で表されるアミノ化合物より製造することができる。アミノ化合物（3）を常法にしたがって塩酸等の酸性水溶液またはエタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、N、N-ジメチルホルムアミド等の混合溶媒を溶媒として、冷却下、室温または加熱下に亜硝酸ナトリウムまたは亜硝酸イソアミルと作用させた後、塩化スズ、亜硫酸ナトリウム、トリフェニルホスフィン、亜鉛、ホウ素化水素ナトリウム等の還元剤を用いて製造することができる。

本発明の化合物（I）の中間体（アミノ化合物（3））は、式（2）で表されるニトロ化合物より製造することができる。ニトロ化合物（2）をエタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、N、N-ジメチルホルムアミド、水等およびこれらの混合溶媒を溶媒として、パラジウム-炭素、ラネーニッケルまたは白金等の触媒存在下に接触還元し付すことにより製造することができる。または、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、N、N-ジメチルホルムアミド、水等およびこれらの混合溶媒を溶媒として、塩化スズまたは酸性溶液中で、スズ、亜鉛、鉄等の金属を用いる還元反応により製造することができる。

以下に、放射線放出核種で標識された本発明の化合物（I）について、説明する。

本発明の化合物（I）を標識するために使用し得る放射性元素としては、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 、 ^{67}Ga 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、 ^{122}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{133}Xe 、 ^{201}Tl 等を挙げることができ、好ましくは、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 、 ^{122}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 等の放射性ヨウ素原子等を挙げることができる。

以下に、放射線放出核種で標識された本発明の化合物（I）の製造方法の一例を説明する。

放射性ヨウ素原子で標識された本発明の化合物（I）は、置換基としてヨウ素原子、トリアルキルスズ基および／またはトリアルキルシリル基を有する本発明の化合物（I）に、放射性ヨウ素のナトリウム化合物、放射性ヨウ素のカリウム化合物等のアルカリ金属放射性ヨウ化物を反応させることで製造することができる。

放射性放出核種で標識された本発明の化合物（I）が、置換基としてヨウ素原子を有する場合とトリアルキルスズ基、トリアルキルシリル基を有する場合とでは、反応に違いがあり、以下に説明する。

すなわち、置換基としてヨウ素原子を有する場合は、酸性条件下で、アルカリ金属放射性ヨウ化物と反応させることにより、非放射性ヨウ素原子が放射性ヨウ素原子に変換することができる。置換基としてトリアルキルスズ基、トリアルキルシリル基を有する場合は、酸性条件下でアルカリ金属放射性ヨウ化物と反応させ、さらにクロラミンT、過酸化水素、過酢酸等の酸化剤を反応させることにより、放射性ヨウ素原子で標識された本発明の化合物（I）を製造することができる。

また、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{16}O 、 ^{18}F 等で標識された本発明の化合物（I）は、これらの放射性放出核種が本発明の化合物（I）中の適当な原子に置換されていれさえすればよく、標識方法は種々のものが知られており、公知の方法に準じて製造すればよい。

得られた放射性放出核種で標識された本発明の化合物（I）を放射性医薬として用いる場合、未反応の放射性イオンと不溶性の不純物をメンブランフィルター、種々の充填剤を充填したカラム、HPLC等により精製することが望ましい。

本発明の一般式（I）で表される化合物としては、後記実施例に示す化合物、化合物の塩、それらの溶媒和物のほか、下表で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物などを好ましいものとして挙げることができる。

表中において、Meはメチル基を、Etはエチル基を表す。

表 1

| | | |
|--|--|--|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

表 2

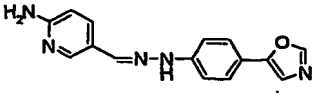
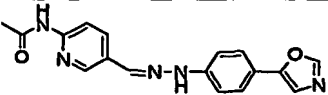
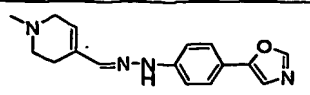
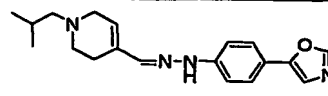
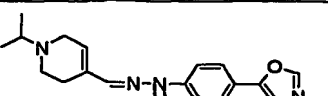
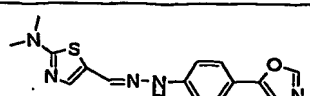
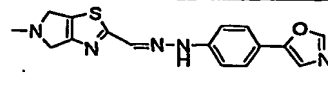
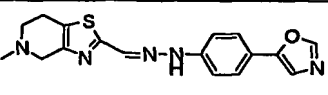
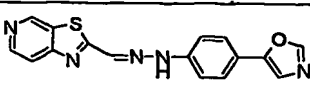
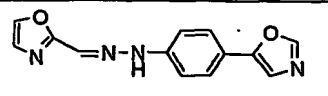
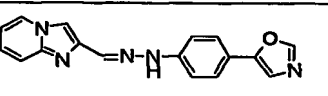
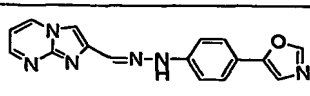
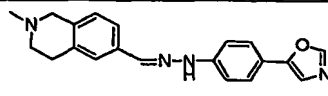
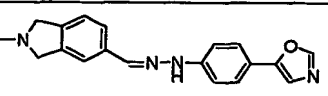
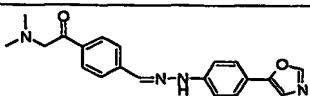
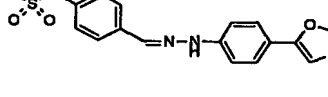
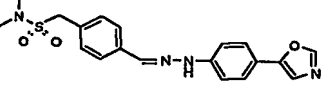
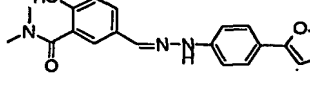
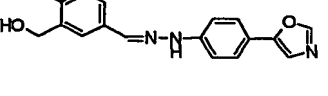
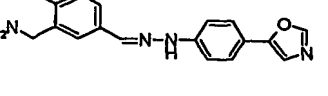
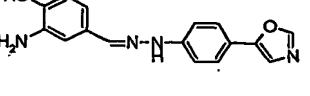
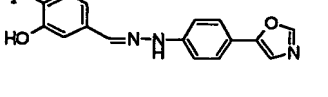
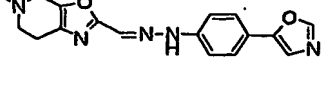
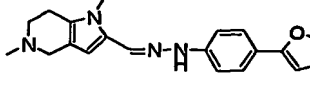
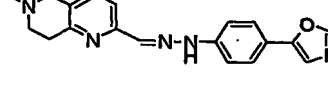
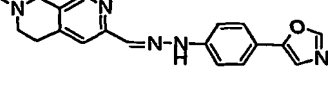
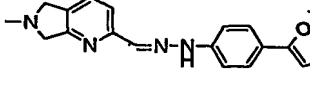
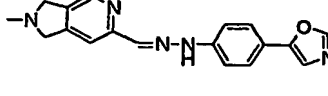
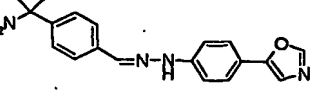
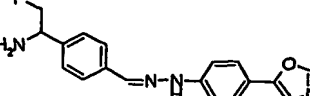
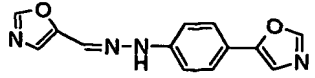
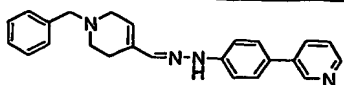
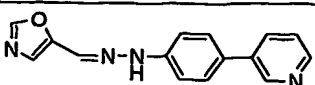
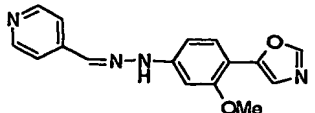
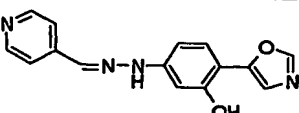
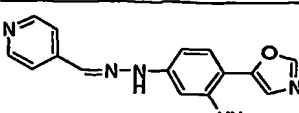
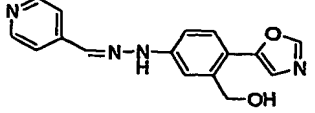
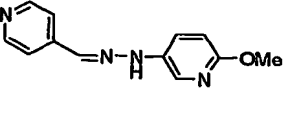
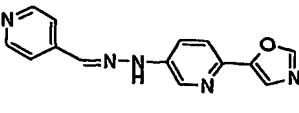
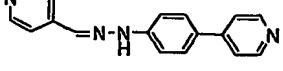
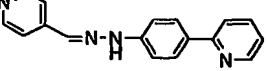
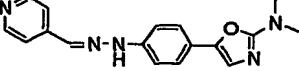
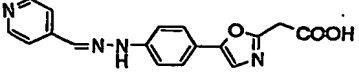
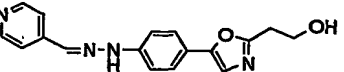
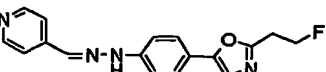
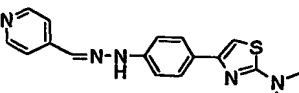
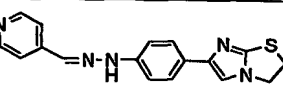
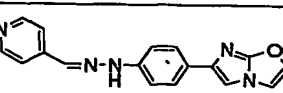
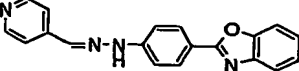
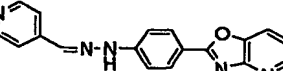
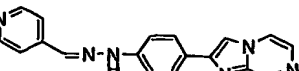
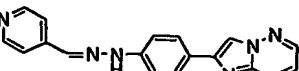

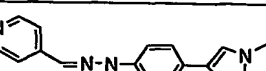
| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

表 3

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

本発明の一般式 (I) で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物（以下、「本発明の化合物」とも称す）を医薬として用いる場合、または、放射線放出核種で標識されている本発明の一般式 (I) で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物（以下、「本発明の標識化合物」とも称す）を医薬もしくは放射性診断薬として用いる場合、これらはヒトおよび動物に経口または非経口的に投与することができ、単独で投与することも可能ではあるが、製剤化することが一般的である。剤形は、用途や対象とする疾病に見合ったものを選択すればよい。経口的に投与する剤形としては、錠剤、

丸剤、カプセル剤、散剤、内服液剤等を挙げることができ、非経口的に投与する剤形としては、注射剤、点眼剤、座剤、懸濁剤、軟膏剤、パップ剤、リニメント剤、ローション剤、エアゾール剤、プラスター剤等を挙げることができる。

これらの剤形への製剤化は、通常は医薬的に許容される一つあるいは複数の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られる任意の方法により行われ、具体的には、本発明の化合物の効果を損なわない範囲で、賦形剤、結合剤、崩壊剤、流動化剤、懸濁化剤、保湿剤、溶解補助剤等の製剤添加物を適宜用いて行えばよい。

本発明の化合物および本発明の標識化合物の投与量は、疾患の種類および程度、投与方法、投与する化合物ならびに患者の年齢、性別および体重によって、適宜決定すればよい。例えば、経口投与の場合、成人一日あたり、約0.1mg～約1000mgを挙げることができる。投与時期としては、食前、食間、食後、就寝前等を挙げることができ、投与は、1～数回に分割してもよい。

また、本発明の標識化合物の場合、さらにSPECT、PET装置等の放射線イメージング装置の測定条件も考慮して、適宜決定すればよい。例えば、放射能として、37～555MBq、好ましくは、111～370MBqである。

本発明の標識化合物は、アミロイドの蓄積をヒトおよび動物の生体内、生体外で簡便に検査する体内・体外診断薬としても利用することができる。具体的には、本発明の標識化合物をヒト、動物、ヒトもしくは動物由来の細胞、組織等の検体に投与し、放射性標識を検出するSPECT、PET装置等の放射線イメージング装置を用いることによって、診断を行うことができる。

以下に、参考例、実施例および試験例をあげて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

本参考例、および実施例の記載中、下記略語を使用する。

(Boc)₂O : ジーtert-ブチル ジカルボネート

THF : テトラヒドロフラン

DMF : ジメチルホルムアミド

DMSO : ジメチルスルフォキシド

EDC, HCl : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩

HOBt : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

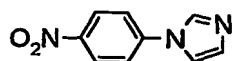
NMM : N-メチルモルホリン

AIBN : 2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル

DMA P : 4-ジメチルアミノピリジン

参考例 1

1-(4-ニトロフェニル)イミダゾール



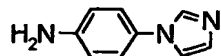
4-クロロニトロベンゼン (5.0 g) およびイミダゾール (10.8 g) を 150℃にて加熱溶解し、1.5時間攪拌した。反応液を氷水 (200 ml) に注ぎ、1時間激しく攪拌した。不溶物をろ取り、水およびエタノールで洗浄して標記化合物 (4.37 g) を褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.26 (1H, br s), 7.38 (1H, br s), 7.58 (2H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.98 (1H, s), 8.38 (2H, d, $J=7.0\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 190 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

参考例 2

4-(イミダゾール-1-イル)フェニルアミン



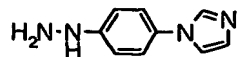
水素雰囲気下、1-(4-ニトロフェニル)イミダゾール (1.47 g) および 20%水酸化パラジウム-炭素 (300 mg) のエタノール溶液 (80 ml) を、室温にて5時間攪拌した。触媒をろ過し、ろ液を減圧濃縮後、ヘキサンを加えて結晶化し、標記化合物 (1.17 g) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 6.78 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.07 (1H, s), 7.20 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.36 (1H, s), 7.89 (1H, s).

FAB-MS m/z : 160 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

参考例 3

4-(イミダゾール-1-イル)フェニルヒドラジン



1-(4-アミノフェニル)イミダゾール (1.97 g) を濃塩酸 (15 ml) および水 (30 ml) に溶解し、0℃にて亜硝酸ナトリウム (1.02 g) の水溶液 (6 ml)

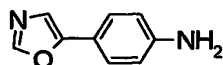
1) をゆっくり滴下した。30分攪拌後、塩化スズ二水和物 (5.90 g) の濃塩酸溶液 (3 ml) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に20%水酸化カリウム水溶液を加えてアルカリ性にし、クロロホルム：メタノール=9：1 (500 ml) を加えてセライトろ過した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた固形物をジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物 (932 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.32 (2H, br s), 4.13 (1H, br s), 6.84 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.02 (1H, s), 7.30 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.51 (1H, s), 7.99 (1H, s).

ESI-MS m/z : 175 ($M+H$) $^+$.

参考例4

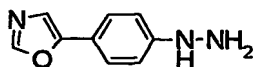
4- (オキサゾール-5-イル) フェニルアミン



1-ニトロ-4- (オキサゾール-5-イル) ベンゼン (1.0 g)、10% Pd-C (0.15 g) を、エタノール (150 ml) 中に加え、2時間常圧接触還元した。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮し、表記化合物 (0.82 g) を結晶性固体として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 3.83 (2H, br), 6.71 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.15 (1H, s), 7.45 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.83 (1H, s).

参考例5

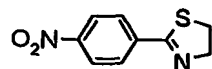
4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラジン



4- (オキサゾール-5-イル) フェニルアミン (0.51 g) を水 (2.5 ml) 中に加え、濃塩酸 (5 ml) を滴下して溶解させた。氷冷下、亜硝酸ソーダ (0.79 g) の水 (2 ml) 溶液を滴下した。30分間攪拌し、塩化スズ二水和物 (1.8 g) の濃塩酸 (5 ml) 溶液を滴下し、室温まで昇温した。濃アンモニア水でアルカリ性とし、クロロホルムで抽出し、表記化合物 (0.30 g) を結晶性固体として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 3.62 (2H, br s), 5.33 (1H, br s), 6.88 (2H, d, $J=8.57$ Hz), 7.18 (1H, s), 7.52 (2H, d, $J=8.57$ Hz), 7.84 (1H, s).

参考例 6

2-(4-ニトロフェニル)-4,5-ジヒドロチアゾール



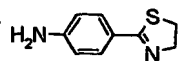
4-シアノニトロベンゼン (1.14 g) および 2-メルカプトエチルアミン塩酸塩 (874 mg) のエタノール溶液 (30 ml) に、室温にて炭酸カリウム (3.19 g) を加えて 14 時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル (300 ml) で希釈し、水 (150 ml) で 2 回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、してフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1 ~ 1 : 1) に付し、標記化合物 (550 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.50 (2H, t, $J=8.3\text{ Hz}$), 4.52 (2H, t, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.99 (2H, br d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.27 (2H, br d, $J=8.8\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 209 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

参考例 7

4-(4,5-ジヒドロチアゾール-2-イル)フェニルアミン



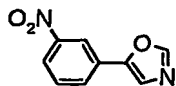
2-(4-ニトロフェニル)-4,5-ジヒドロチアゾール (550 mg) のエタノール溶液 (20 ml) に、亜鉛粉末 (863 mg) および塩化アンモニウム (706 mg) を加え、室温にて 14 時間攪拌した。セライト濾過後、溶媒を留去してヘキサンで再結晶し、標記化合物 (472 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 3.43 (2H, t, $J=8.3\text{ Hz}$), 4.35 (2H, t, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.93 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.66 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 178 M^+ .

参考例 8

3-(オキサゾール-5-イル)ニトロベンゼン



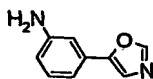
3-ニトロベンズアルデヒド (10 g) および p-トルエンスルホニルメチルイソシアニド (12.9 g) をメタノール (120 ml) に溶解し、室温にて炭酸カリウム (11.0 g) を加え 1.5 時間加熱還流した。溶媒を留去した後、水 (300 ml) を加えて結晶化し、これを水、エタノール、ヘキサンで洗浄して標記化合物 (8.79 g) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.53 (1H, s), 7.64 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.00 (1H, s), 8.20 (1H, d, $J=10.5\text{ Hz}$), 8.52 (1H, br s).

FAB-MS m/z : 191 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

参考例 9

3-(オキサゾール-5-イル) フェニルアミン



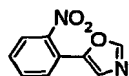
3-(オキサゾール-5-イル) ニトロベンゼン (3.56 g) をエタノール (80 ml) および酢酸エチル (80 ml) に溶解し、5%パラジウム炭素 (1.9 g) を加え、水素雰囲気下 15 時間室温にて攪拌した。触媒をろ過後、溶媒を留去し、得られた結晶をヘキサンで洗浄し標記化合物 (2.80 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.77 (2H, br s), 6.66 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 6.98 (1H, br s), 7.05 (1H, br d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.20 (1H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.30 (1H, s), 7.88 (1H, s).

FAB-MS. m/z : 161 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

参考例 10

2-(オキサゾール-5-イル) ニトロベンゼン



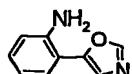
2-ニトロベンズアルデヒド (10 g) および p-トルエンスルホニルメチルイソシアニド (12.9 g) にメタノール (120 ml) を加え、さらに炭酸カリウム (11.0 g) を加えて 2 時間加熱還流した。溶媒を留去後、水 (300 ml) を加えて結晶化させ、これを水、ヘキサン、エタノールで洗浄して乾燥し標記化合物 (8.55 g) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.41 (1H, s), 7.55 (1H, ddd, $J=1.4\text{Hz}$, 7.9Hz, 7.8Hz), 7.67 (1H, ddd, $J=1.3\text{Hz}$, 7.9Hz, 7.8Hz), 7.72 (1H, dd, $J=1.4\text{Hz}$, 7.8Hz), 7.86 (1H, dd, $J=1.2\text{Hz}$, 8.0Hz), 7.97 (1H, s).

FAB-MS m/z : 191 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

参考例 11

2-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミン

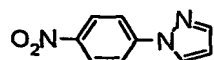


2-(オキサゾール-5-イル)ニトロベンゼン (1.01g) のエタノール溶液 (30ml) に5%パラジウム炭素 (500mg) を加え、水素雰囲気下15時間室温にて攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を留去し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:アセトン=1:1) に付し、標記化合物 (777mg) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 4.19 (2H, br s), 6.78 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.83 (1H, t, $J=10.2\text{Hz}$), 7.18 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.31 (1H, s), 7.48 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.95 (1H, s).

参考例 12

1-(4-ニトロフェニル)ピラゾール



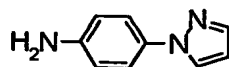
4-クロロニトロベンゼン (6.0g) およびピラゾール (25.9g) を210℃にて加熱溶融し、7日間攪拌した。反応液を酢酸エチル (400ml) で希釈し、水 (100ml) で三回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) に付し、得られた固形物をアセトン (100ml) に溶解し、水 (5ml) を加えて一晩攪拌して析出した結晶をろ取し、標記化合物 (4.32g) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 6.56 (1H, br s), 7.80 (1H, s), 7.89 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.04 (1H, s), 8.35 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

ESI-MS m/z : 190 (M+H)⁺

参考例 13

4- (ピラゾール-1-イル) フェニルアミン

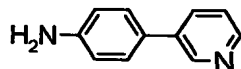


水素雰囲気下、1- (4-ニトロフェニル) ピラゾール (2.91 g) および 5% パラジウム炭素 (1.4 g) のエタノール溶液 (80 ml) を、室温にて 24 時間攪拌した。触媒をろ過後、ろ液を減圧濃縮後フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) に付し、標記化合物 (2.45 g) を無色透明油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.73 (2H, br s), 6.41 (1H, br s), 6.75 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.67 (1H, s), 7.78 (1H, s).

参考例 14

4- (ピリジン-3-イル) フェニルアミン

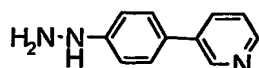


アルゴン置換下、4-アミノブロモベンゼン (855 mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (672 mg)、テトラブチルアンモニウムブロミド (937 mg)、水酸化カリウム (979 mg) の THF 溶液 (60 ml) に、3-ピリジルジエチルボラン (1.5 g) および水 (1 滴) を加え、14 時間加熱還流した。反応液を濃縮した後、酢酸エチル (300 ml) で希釈し、水 (100 ml) で二回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去しフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 ~ 酢酸エチル) に付し、標記化合物 (465 mg) を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.79 (2H, br s), 6.77 (2H, d, J=6.6 Hz), 7.30 (1H, dd, J=4.9 and 7.8 Hz), 7.40 (2H, d, J=6.6 Hz), 7.80 (1H, dd, J=3.9 Hz, 7.9 Hz), 8.50 (1H, d, J=4.7 Hz), 8.79 (1H, s).
FAB-MS m/z : 171 (M+H)⁺.

参考例 15

4- (ピリジン-3-イル) フェニルヒドラジン



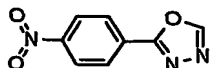
4-(ピリジン-3-イル)フェニルアミン (214 mg) を塩酸 (4 ml) および水 (2 ml) に溶解し、0℃にて亜硝酸ナトリウム (95 mg) の水溶液 (2 ml) を30分かけて滴下した。同温のまま1時間攪拌した後、塩化スズ (II) 二水和物 (709 mg) の塩酸溶液 (2 ml) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に20 wt %水酸化カリウム水溶液を加えてアルカリ性にし、クロロホルム：メタノール=9：1 (100 ml) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた固形物をジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物 (183 mg) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.64 (2H, br s), 5.31 (1H, br s), 6.93 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J=4.9\text{ Hz}$, 7.8 Hz), 7.48 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.82 (1H, dd, $J=1.7\text{ Hz}$, 7.9 Hz), 8.51 (1H, dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 4.9 Hz), 8.81 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 186 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

参考例16

2-(4-ニトロフェニル) [1, 3, 4] オキサジアゾール

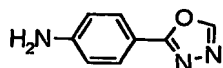


4-ニトロ安息香酸ヒドラジド (5.06 g) とオルトギ酸トリエチルエステル (100 ml) の混合物を加熱還流下21時間攪拌した。冷却後、反応混合物を減圧下濃縮し得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄後、濾取した。粗生成物をエタノールにて再結晶し、標記化合物 (4.77 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.31 (2H, m), 8.40 (2H, m), 8.61 (1H, s).

参考例17

4-([1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) フェニルアミン

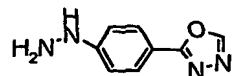


2-(4-ニトロフェニル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール (4.37 g), 5% Pd-C (2.2 g) をエタノール (100 ml) - 酢酸エチル (175 ml) 中に加え、7時間常圧接触還元を行った。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮し、標記化合物 (3.53 g) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.08 (2H, br s), 6.74 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.87 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.36 (1H, s).

参考例 18

4-([1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)フェニルヒドラジン

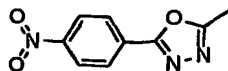


4-([1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)フェニルアミン (0.81 g) を濃塩酸 (7.5 ml) および水 (3.8 ml) に溶解し、氷冷下、亜硝酸ナトリウム (414 mg) の水溶液 (3 ml) を滴下した。30分攪拌後、塩化スズ二水和物 (2.71 g) の濃塩酸溶液 (5 ml) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液にアンモニア水 (28%) を加えてアルカリ性にし、クロロホルム：メタノール=10：1を加えた後、セライトろ過した。濾液の有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、標記化合物 (61 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 6.94 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.83 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.85 (1H, s).

参考例 19

2-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール

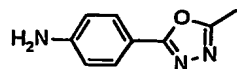


4-ニトロ安息香酸ヒドラジド (5.04 g) とオルト酢酸トリエチルエステル (100 ml) の混合物を加熱還流下24時間攪拌した。冷却後、反応混合物を減圧下濃縮し得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄後、濾取した。粗生成物をエタノール、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥し、標記化合物 (4.28 g) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.68 (3H, s), 8.23 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.37 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.61 (1H, s).

参考例 20

4-(5-メチル[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)フェニルアミン

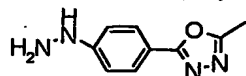


2-メチル-5-(4-ニトロフェニル)[1, 3, 4]オキサジアゾール (4.1 g) 5% Pd-C (2.1 g) をエタノール (100 ml) -酢酸エチル (200 ml) 中に加え、7時間常圧接触還元にした。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮し、標記化合物 (3.43 g) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.57 (3H, s), 7.03 (2H, br s), 6.72 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.81 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$).

参考例 21

4-(5-メチル[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)フェニルヒドラジン

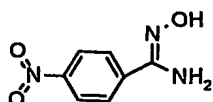


4-(5-メチル[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)フェニルアミン (0.88 g) を濃塩酸 (7.5 ml) および水 (3.8 ml) に溶解し、氷冷下、亜硝酸ナトリウム (414 mg) の水溶液 (3 ml) を滴下した。30分攪拌後、塩化スズ二水合物 (2.71 g) の濃塩酸溶液 (5 ml) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液にアンモニア水 (28%) を加えてアルカリ性にし、クロロホルム：メタノール=10：1を加えた後、セライトろ過した。濾液の有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、標記化合物 (659 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.58 (3H, s), 3.67 (2H, br s), 5.53 (1H, br s), 6.89 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.88 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$).

参考例 22

N-ヒドロキシ-4-ニトロベンズアミジン

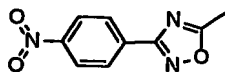


4-ニトロベンズシアニド (4.44 g)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (6.25 g) のメタノール (300 ml) 溶液に炭酸カリウム (12.44 g) を加え、混合物を加熱還流下14時間攪拌した。冷却後、不溶物を濾去後、濾液を減圧下、濃縮し得られた残渣に水を加えた。酢酸エチルで抽出後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し得られた残渣をジイソプロピルエーテル、*n*-ヘキサンで洗浄後、乾燥し、標記化合物 (4.80 g) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.06 (2H, s), 7.94 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 8.22 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 10.13 (1H, s).

参考例 23

5-メチル-3-(4-ニトロフェニル) [1, 2, 4] オキサジアゾール

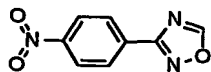


N-ヒドロキシ-4-ニトロベンズアミジン (1.0 g) と酢酸無水物 (30 ml) の混合物を加熱還流下11時間攪拌した。冷却後、反応混合物を減圧下濃縮し得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、ジクロロメタン:メタノール=100:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (690 mg) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.70 (3H, s), 8.18–8.40 (4H, m).

参考例 24

3-(4-ニトロフェニル) [1, 2, 4] オキサジアゾール

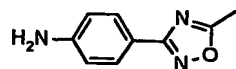


N-ヒドロキシ-4-ニトロベンズアミジン (1.0 g) とオルトギ酸トリエチルエステル (20 ml) の混合物を加熱還流下24時間攪拌した。冷却後、反応混合物を減圧下濃縮し得られた残渣をジイソプロピルエーテル、エタノールで洗浄後、濾取、乾燥し、標記化合物 (520 mg) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.28–8.45 (4H, m), 8.85 (1H, s).

参考例 25

4- (5-メチル [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) フェニルアミン

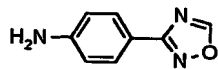


5-メチル-3- (4-ニトロフェニル) [1, 2, 4] オキサジアゾール (600 mg)、塩化アンモニウム (781 mg) のメタノール溶液 (40 ml) に亜鉛 (1.91 g) を加え、加熱還流下、1時間攪拌した。冷却後、反応混合物を減圧下濃縮し得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化メチレンを加えた後、混合物をセライト濾過した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下、留去することにより標記化合物 (481 mg) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.62 (3H, s), 3.94 (2H, br s), 6.73 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.85 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$).

参考例 26

4- ([1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) フェニルアミン

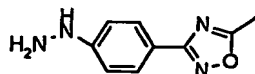


3- (4-ニトロフェニル) [1, 2, 4] オキサジアゾール (430 mg)、塩化アンモニウム (602 mg) のメタノール溶液 (40 ml) に亜鉛 (1.47 g) を加え、加熱還流下、1時間攪拌した。冷却後、反応混合物を減圧下濃縮し得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化メチレンを加えた後、混合物をセライト濾過した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下、留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、ジクロロメタン:メタノール=20:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (344 mg) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.98 (2H, br s), 6.74 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.91 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.66 (1H, s).

参考例 27

4- (5-メチル [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) フェニルヒドラジン

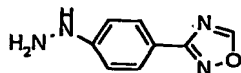


4- (5-メチル [1, 2; 4] オキサジアゾール-3-イル) フェニルアミン (480 mg) を濃塩酸 (6.0 ml) および水 (3.0 ml) に溶解し、氷冷下、亜硝酸ナトリウム (227 mg) の水溶液 (2 ml) を滴下した。40分攪拌後、塩化スズ二水和物 (1.48 g) の濃塩酸溶液 (3 ml) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液にアンモニア水 (28%) を加えてアルカリ性にし、クロロホルム：メタノール=10：1を加えた後、セライトろ過した。濾液の有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、標記化合物 (452 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.62 (3H, s), 3.65 (2H, br s), 5.44 (1H, br s), 6.88 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.93 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$).

参考例 28

4- ([1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) フェニルヒドラジン

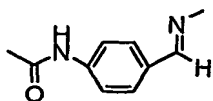


4- ([1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) フェニルアミン (287 mg) を濃塩酸 (6.0 ml) および水 (3.0 ml) に溶解し、氷冷下、亜硝酸ナトリウム (148 mg) の水溶液 (2 ml) を滴下した。40分攪拌後、塩化スズ二水和物 (963 mg) の濃塩酸溶液 (2 ml) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液にアンモニア水 (28%) を加えてアルカリ性にし、クロロホルム：メタノール=10：1を加えた後、セライトろ過した。濾液の有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、標記化合物 (220 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.66 (2H, br s), 5.48 (1H, br s), 6.90 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.98 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.68 (1H, s).

参考例 29

N- (4-メチルイミノメチルフェニル) アセタミド



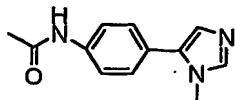
4-ホルミルフェニルアセタミド (1.63 g) のエタノール (30 ml) 溶液にメチルアミン水溶液 (40%, 1.24 g) を加え、混合物を加熱還流下1時間攪拌した。

冷却後、反応液を減圧下、濃縮し得られた残渣にクロロホルムを加えた。溶媒を減圧下、留去し標記化合物 (1.77 g) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.06 (3H, s), 3.39 (3H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.64 (4H, s), 8.24 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 10.10 (1H, s).

参考例 30

N-[4-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)フェニル]アセタミド

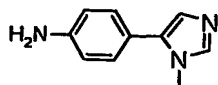


N-(4-メチルイミノメチルフェニル)アセタミド (1.20 g)、炭酸カリウム (1.88 g) のメタノール溶液 (40 ml) に p-トルエンスルホニルメチルイソシアニド (2.66 g) を加え加熱還流下、2時間攪拌した。p-トルエンスルホニルメチルイソシアニド (1.33 g) を加えさらに加熱還流下、2時間攪拌した。冷却後、反応液を減圧下、濃縮し得られた残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、ジクロロメタン:メタノール=10:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (804 mg) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.21 (3H, s), 3.65 (3H, s), 7.06 (1H, s), 7.32 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.51 (1H, s), 7.63 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.56 (1H, br s).

参考例 31

4-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)フェニルアミン



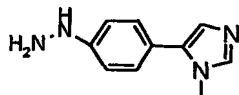
N-[4-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)フェニル]アセタミド (708 mg) の DMSO 溶液 (20 ml) に 20% 水酸化ナトリウム水溶液を加え、120℃にて2時間攪拌した。冷却後、反応液を減圧下、濃縮し得られた残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、

ジクロロメタン：メタノール＝１０：１溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた生成物をジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥し、標記化合物（４８０ｍｇ）を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （４００MHz， CDCl_3 ） δ ：３．６１（３H，s），３．８０（２H，br s），６．７３（２H，d， $J=8.1\text{Hz}$ ），６．９９（１H，s），７．１６（２H，d， $J=8.1\text{Hz}$ ），７．４６（１H，br s）。

参考例 32

４－（３－メチル－３H－イミダゾール－４－イル）フェニルヒドラジン

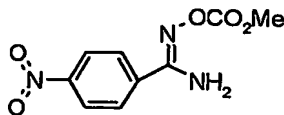


４－（３－メチル－３H－イミダゾール－４－イル）フェニルアミン（４３０ｍｇ）を濃塩酸（４．０ｍｌ）、水（２．０ｍｌ）およびTHF（２．０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、亜硝酸ナトリウム（２０６ｍｇ）の水溶液（２ｍｌ）を滴下した。４０分攪拌後、塩化スズ二水和物（１．３４ｇ）の濃塩酸溶液（３ｍｌ）を加え、室温にて２時間攪拌した。反応液にアンモニア水（２８％）を加えてアルカリ性にし、クロロホルム：メタノール＝１０：１を加えた後、セライトろ過した。濾液の有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、標記化合物（２８９ｍｇ）を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （４００MHz， CDCl_3 ） δ ：３．２４（２H，br s），３．６２（３H，s），５．３４（１H，br s），６．８８（２H，d， $J=8.8\text{Hz}$ ），７．０１（１H，s），７．２４（２H，d， $J=8.8\text{Hz}$ ），７．４７（１H，s）。

参考例 33

N－（メトキシカルボニル）オキシ－４－ニトロベンズアミジン

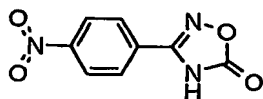


N－ヒドロキシ－４－ニトロベンズアミジン（１．０ｇ）、ピリジン（０．６７ｍｌ）の塩化メチレン（１０ｍｌ）－THF（１０ｍｌ）溶液に氷冷下、クロロ炭酸メチル（０．４７ｍｌ）を加え、混合物を室温で１７時間攪拌した。反応液を減圧下、濃縮し得られた残渣に水を加え、得られた結晶を濾取した。生成物をジエチルエーテル、メタノールで洗浄後、乾燥し、標記化合物（９７９ｍｇ）を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.79 (3H, s), 7.12 (2H, br s), 7.96 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.30 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

参考例 3 4

3-(4-ニトロフェニル)-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン

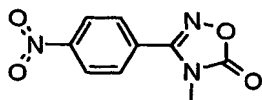


N-(メトキシカルボニル)オキシ-4-ニトロベンズアミジン (0.89 g) のピリジン (30 ml) 溶液を攪拌下、7時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を氷水中に注ぎ濃塩酸で酸性にした。析出した結晶を濾取し、水、エタノールおよびジエチルエーテルで洗浄後、乾燥し、標記化合物 (715 mg) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.07 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.43 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 13.28 (1H, s).

参考例 3 5

4-メチル-3-(4-ニトロフェニル)-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン

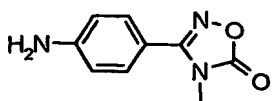


3-(4-ニトロフェニル)-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン (0.28 g) の DMF (10 ml) 溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (60% in paraffin liquid, 79 mg) を加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物にヨウ化メチル (280 mg) を氷冷下、加えた後、室温にて3時間攪拌した。反応液を減圧下、濃縮後、得られた残渣に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥し、標記化合物 (208 mg) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.39 (3H, s), 7.87 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.44 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

参考例 3 6

4-(4-メチル-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)フェニルアミン

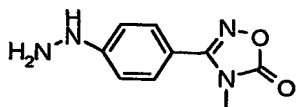


4-メチル-3-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン (154 mg)、塩化アンモニウム (186 mg) のメタノール溶液 (20 ml) に亜鉛末 (455 mg) を加え、加熱還流下、1時間攪拌した。冷却後、反応混合物をセライト濾過、濾液を減圧下濃縮し得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルム-メタノール (10:1) で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下、留去し、標記化合物 (118 mg) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.32 (3H, s), 4.08 (2H, br s), 6.76 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.40 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$).

参考例 37

4-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェニルヒドラジン

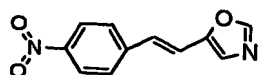


4-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェニルアミン (100 mg) を濃塩酸 (2.0 ml)、水 (2.0 ml) に溶解し、氷冷下、亜硝酸ナトリウム (43 mg) の水溶液 (1 ml) を滴下した。40分攪拌後、塩化スズ二水和物 (282 mg) の濃塩酸溶液 (1.5 ml) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液にアンモニア水 (28%) を加えてアルカリ性にし、クロロホルム:メタノール=10:1を加えた後、セライトろ過した。濾液の有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、標記化合物 (53 mg) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$) δ : 3.33 (3H, s), 6.94 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.46 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

参考例 38

(E)-5-[2-(4-ニトロフェニル)ビニル]オキサゾール

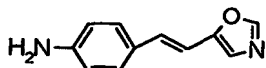


4-ニトロ桂皮アルデヒド (590 mg) および p-トルエンスルホニルメチルイソシアニド (650 mg) をメタノール (40 ml) に溶解し、室温にて炭酸カリウム (553 mg) を加え 1.5 時間加熱還流した。溶媒を留去した後、水 (300 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (394 mg) を結晶性固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.07 (1H, d, $J=16.4$ Hz), 7.15 (1H, d, $J=16.4$ Hz), 7.20 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.91 (1H, s), 8.23 (2H, d, $J=8.8$ Hz).

参考例 39

(E)-4-[2-(オキサゾール-5-イル)ビニル]フェニルアミン

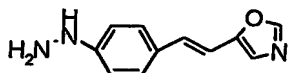


(E)-5-[2-(4-ニトロフェニル)ビニル]オキサゾール (364 mg)、塩化アンモニウム (449 mg) のメタノール溶液 (50 ml) に亜鉛末 (1.10 g) を加え、加熱還流下、30 分間攪拌した。冷却後、反応混合物をセライト濾過、濾液を減圧下濃縮し得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルム-メタノール (10：1) で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下、留去し、標記化合物 (314 mg) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 5.41 (2H, s), 6.55 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 6.80 (1H, d, $J=16.4$ Hz), 6.91 (1H, d, $J=16.4$ Hz), 7.09 (1H, s), 7.26 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.27 (1H, s).

参考例 40

(E)-4-[2-(オキサゾール-5-イル)ビニル]フェニルヒドラジン

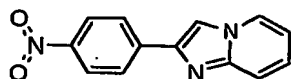


(E)-4-[2-(オキサゾール-5-イル)ビニル]フェニルアミン (220 mg) を濃塩酸 (4.0 ml)、水 (2.0 ml) および THF (2.0 ml) に溶解し、氷冷下、亜硝酸ナトリウム (98 mg) の水溶液 (2 ml) を滴下した。40 分攪拌後、塩化スズ二水和物 (639 mg) の濃塩酸溶液 (2 ml) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液にアンモニア水 (28%) を加えてアルカリ性にし、クロロホルム：メタノール = 10 : 1 を加えた後、セライトろ過した。濾液の有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、標記化合物 (178 mg) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.60 (2H, br s), 5.31 (1H, br s), 6.74 (1H, d, $J=16.4$ Hz), 6.81 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 6.99 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J=16.4$ Hz), 7.37 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.80 (1H, s).

参考例 41

2-(4-ニトロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

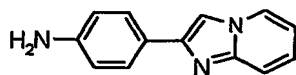


2-ブロモ-1-(4-ニトロフェニル)エタノン (1.22 g) のアセトン (30 ml) 溶液に 2-アミノピリジン (471 mg) を加え攪拌下、6 時間加熱還流した。冷却後、析出した結晶を濾取し、ジイソプロピルアルコールで洗浄後、乾燥し、標記化合物 (770 mg) を結晶性固体として得た。

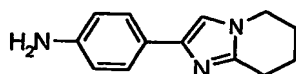
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 - CD_3OD) δ : 6.70 (1H, t, $J=6.8$ Hz), 7.29 (1H, t, $J=6.8$ Hz), 7.64 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 8.06 (1H, s), 8.09 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.21 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 8.30 (2H, d, $J=8.3$ Hz).

参考例 42

4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルアミンおよび



4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルアミン



2-(4-ニトロフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(740mg)のメタノール(150ml)-THF(150ml)溶液に5%Pd-C(370mg)を加え、5時間常圧接触還元にした。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮し得られた残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、クロロホルム：メタノール=10：1溶出部より得た低極性分画を減圧濃縮し、4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)フェニルアミン(439mg)を結晶性固体として得、高極性分画を減圧濃縮し、4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)フェニルアミン(185mg)を結晶性固体として得た。

4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)フェニルアミン：

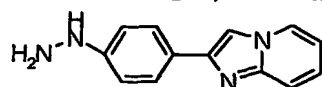
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 5.21 (2H, br s), 6.61 (2H, m), 6.81 (1H, m), 7.16 (1H, m), 7.48 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 0.5Hz), 7.62 (2H, m), 8.11 (1H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 8.44 (1H, d, $J=6.8\text{Hz}$).

4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)フェニルアミン：

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.90-2.00 (4H, m), 2.91 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.62 (2H, br s), 3.95 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 6.68 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.91 (1H, s), 7.53 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

参考例43

4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)フェニルヒドラジン



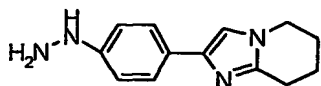
4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)フェニルアミン(170mg)を濃塩酸(4.0ml)、水(2.0ml)およびTHF(4.0ml)に溶解し、氷冷下、亜硝酸ナトリウム(67mg)の水溶液(2ml)を滴下した。40分攪拌後、塩化スズ二水和物(439mg)の濃塩酸溶液(2ml)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液にアンモニア水(28%)を加えてアルカリ性にし、クロロホルム：メタノール=10：1を加えた後、セライトろ過した。濾液の有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、標記化合物(180mg)を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.60 (2H, br s), 5.30 (1H, br s), 6.74 (1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 6.88 (2H, d,

$J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.13 (1H, t, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 7.59 (1H, d, $J = 9.3 \text{ Hz}$), 7.75 (1H, s), 7.84 (2H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 8.08 (1H, d, $J = 6.1 \text{ Hz}$).

参考例 4 4

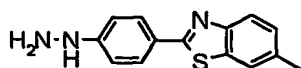
4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)フェニルヒドラジン



4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)フェニルアミン (133 mg) を濃塩酸 (4.0 ml)、水 (2.0 ml) に溶解し、氷冷下、亜硝酸ナトリウム (52 mg) の水溶液 (2 ml) を滴下した。40分攪拌後、塩化スズ二水和物 (336 mg) の濃塩酸溶液 (2 ml) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液にアンモニア水 (28%) を加えてアルカリ性にし、クロロホルム：メタノール=10：1を加えた後、セライトろ過した。濾液の有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、標記化合物 (127 mg) を結晶性固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.94–2.00 (4H, m), 2.93 (2H, t, $J = 6.2 \text{ Hz}$), 3.96 (2H, t, $J = 5.8 \text{ Hz}$), 5.17 (1H, m), 6.81 (2H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 6.95 (1H, s), 7.62 (2H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$).

参考例 4 5

4-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)フェニルヒドラジン



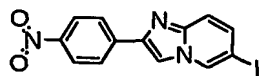
2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾール (1.25 g) を塩酸 (8 ml) および水 (4 ml) に溶解し、0℃にて亜硝酸ナトリウム (395 mg) の水溶液 (4 ml) を30分かけて滴下した。同温のまま2時間攪拌した後、塩化スズ (II) 二水和物 (2.93 g) の塩酸溶液 (4 ml) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応系に20 wt %水酸化カリウム水溶液を加えてアルカリ性にし、クロロホルム：メタノール=9：1 (300 ml) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた固形物をジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物 (621 mg) を黄褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.41 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.85 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.25 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.45 (1H, s), 7.77 (4H, m).

ESI-MS m/z : 256 ($M+H$) $^+$.

参考例 46

6-ヨード-2-(4-ニトロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン



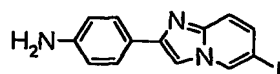
2-ブロモ-1-(4-ニトロフェニル)エタノン (4.85 g) および 2-アミノ-5-ヨードピリジン (4.38 g) をアセトン (80 ml) に溶解し、70℃にて3時間加熱還流した。反応液を飽和重曹水 (500 ml) に注ぎ室温にて3時間攪拌した後ろ過して得られた固形物を水、エタノール、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (6.40 g) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.47 (2H, s), 8.20 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.29 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.53 (1H, s), 8.95 (1H, s).

ESI-MS m/z : 366 ($M+H$) $^+$.

参考例 47

4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルアミン



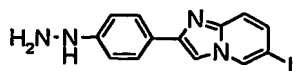
6-ヨード-2-(4-ニトロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (6.30 g) を THF (10 ml) に溶解し、塩化スズ二水和物 (19.5 g) を加え 80℃にて3時間加熱還流した。減圧濃縮にて大部分の THF を留去した後、飽和重曹水 (300 ml) および酢酸エチル (300 ml) を加えた。セライトろ過後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去して、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル) に付し、得られた固形物をジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物 (3.12 g) を黄褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 5.25 (2H, br s), 6.59 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.33 (2H, s), 7.59 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.03 (1H, s), 8.81 (1H, s).

ESI-MS m/z : 336 ($M+H$) $^+$.

参考例 48

4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルヒドラジン



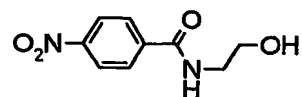
4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルアミン (1.48 g) を濃塩酸 (12 ml) および水 (24 ml) に溶解し、0℃にて亜硝酸ナトリウム (366 mg) の水溶液 (6 ml) をゆっくり滴下した。30分攪拌後、塩化スズ二水和物 (2.00 g) の濃塩酸溶液 (3 ml) を加え、室温にて一時間攪拌した。反応系に28%アンモニア水を加えてアルカリ性にし、クロロホルム：メタノール=9：1 (500 ml) を加えセライトろ過した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた固形物をジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物 (595 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.32 (2H, br s), 4.69 (1H, br s), 6.62 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.35 (2H, s), 7.69 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.08 (1H, s), 8.83 (1H, s).

ESI-MS m/z : 351 ($M+H$) $^+$.

参考例 49

N-(2-ヒドロキシエチル)-4-ニトロベンズアミド



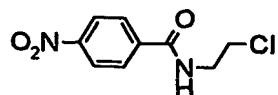
2-アミノエタノール (1.97 g) をTHF (20 ml) に溶解し、0℃にて4-ニトロベンゾイルクロリド (5.99 g) のTHF (20 ml) 溶液を滴下した。同温にて1時間攪拌後、飽和重曹水 (100 ml) を加えて室温にて1時間攪拌した。クロロホルム (100 ml) で二回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去しエタノールで再結晶し、標記化合物 (2.26 g) を無色針状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 3.31 (1H, br s), 3.53 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 3.72 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 8.03 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 8.31 (2H, d, $J=9.0$ Hz).

FAB-MS m/z : 211 ($M+H$) $^+$.

参考例 50

N-(2-クロロエチル)-4-ニトロベンズアミド



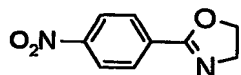
N-(2-ヒドロキシエチル)-4-ニトロベンズアミド (2.12 g) をジクロロメタン (50 ml) に溶解し、0℃にてチオニルクロライド (879 μ l) を加えた。室温にて3日間攪拌した後、水 (100 ml) を加え、クロロホルム (100 ml) で二回抽出し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた固形物をヘキサン-イソプロピルエーテル (1:1) で洗浄し、標記化合物 (2.23 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.76–3.87 (4H, m), 6.61 (1H, br s), 7.97 (2H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 8.32 (2H, d, $J=6.8\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 211 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

参考例 51

2-(4-ニトロフェニル)-4,5-ジヒドロオキサゾール



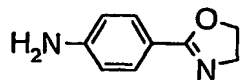
水素化ナトリウム (468 mg) の THF (20 ml) 溶液に N-(2-クロロエチル)-4-ニトロベンズアミド (2.23 g) の THF (20 ml) を滴下し 50℃ にて 1 時間攪拌した。反応系をメタノールでクエンチした後、THF を留去して酢酸エチル (150 ml) で希釈した。これを飽和塩化アンモニウム水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られた固形物をジエチルエーテル、ヘキサンで洗浄し、標記化合物 (1.67 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.12 (2H, t, $J=9.5\text{ Hz}$), 4.49 (2H, t, $J=9.7\text{ Hz}$), 8.12 (2H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 8.26 (2H, d, $J=7.1\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 193 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

参考例 52

4-(4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)フェニルアミン



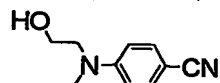
2-(4-ニトロフェニル)-4,5-ジヒドロオキサゾール (1.19 g) を酢酸エチル (50 ml) およびエタノール (50 ml) に溶解し、5%パラジウム炭素 (約 500 mg) を加えて、水素雰囲気下室温にて3日間攪拌した。触媒をろ過し、ろ液を減圧濃縮して得られる固形物をジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物 (671 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.83 (2H, t, $J=9.3\text{ Hz}$), 4.29 (2H, t, $J=9.3\text{ Hz}$), 5.64 (2H, s), 6.53 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 163 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

参考例 53

4-[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ]ベンゾニトリル



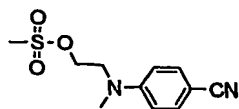
4-フルオロベンゾニトリル (2.00 g) と炭酸ナトリウム (3.42 g) のジメチルスルホキシド溶液 (30 ml) にN-メチルエタノールアミン (1.86 g) を加え、100℃にて1晩攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加えて酢酸エチルにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=1：2溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (2.40 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.07 (3H, s), 3.56 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.83 (2H, q, $J=5.9\text{ Hz}$), 6.70 (2H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=9.2\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 177 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

参考例 54

メタンスルホン酸 2-[N-(4-シアノフェニル)-N-メチルアミノ]エチルエステル



4-[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ]ベンゾニトリル (1.52 g) トリエチルアミン (3.6 ml) のジクロロメタン溶液 (20 ml) に 0℃に

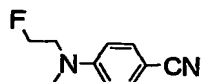
メタンスルホンクロリド (2.0 ml) を滴下し、同温にて30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1溶出部より標記化合物 (2.20 g) を黄白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.97 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.78 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 4.37 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 6.71 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.48 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 255 (M^++H).

参考例 55

4-[N-(2-フルオロエチル)-N-メチルアミノ]ベンズニトリル

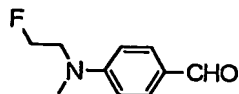


メタンスルホン酸 2-[N-(4-シアノフェニル)-N-メチルアミノ]エチルエステル (2.20 g) の THF 溶液 (30 ml) にテトラブチルアンモニウムフルオリドの THF (1M) 溶液 (43.0 ml) を滴下し、2時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、水を加えて酢酸エチルにて抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1溶出部より標記化合物 (780 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.05 (3H, s), 3.65 (1H, t, $J=5.0\text{ Hz}$), 3.71 (1H, t, $J=5.0\text{ Hz}$), 4.53 (1H, t, $J=5.0\text{ Hz}$), 4.64 (1H, t, $J=5.0\text{ Hz}$), 6.65 (2H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.41 (2H, d, $J=9.3\text{ Hz}$).

参考例 56

4-[N-(2-フルオロエチル)-N-メチルアミノ]ベンズアルデヒド



4-[N-(2-フルオロエチル)-N-メチルアミノ]ベンズニトリル (780 mg) の THF 溶液 (60 ml) に -78°C にてジイソブチル水素化アルミニウム (5.6 ml, 0.93 M ヘキサン溶液) を滴下し、同温にて2時間攪拌した。反応液にメタ

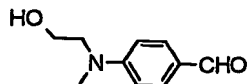
ノール (1.0 ml) を滴下し、続いて濃塩酸 (4.0 ml) を加えて室温にて1晩攪拌した。反応液をジエチルエーテルにて抽出後、水、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=10：3 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (582 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.14 (3H, s), 3.73 (1H, t, $J=4.9$ Hz), 3.80 (1H, t, $J=4.9$ Hz), 4.58 (1H, t, $J=4.9$ Hz), 4.70 (1H, t, $J=4.9$ Hz), 6.74 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.75 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 9.76 (1H, s).

ESI-MS m/z : 181 M^+ .

参考例 57

4- [N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ] ベンズアルデヒド

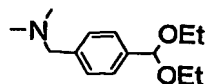


4-フルオロベンズアルデヒド (1.24 g) と炭酸ナトリウム (2.07 g) のDMF (20 ml) に2-メチルアミノエタノール (1.65 g) を加え、90℃にて4日間攪拌した。反応液を氷水中にあげ酢酸エチルにて抽出、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン：メタノール=30：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (1.15 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.28 (1H, br s), 3.12 (3H, s), 3.62 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 3.86 (2H, m), 6.75 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.70 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 9.70 (1H, s).

参考例 58

4- (ジメチルアミノメチル) ベンズアルデヒド-ジエチルアセタール



テレフタルアルデヒド モノジエチルアセタール (3.00 g) のメタノール溶液に0℃にてジメチルアミン (8.6 ml, 2.0 M テトラヒドロフラン溶液) を滴下し、室温にて1時間攪拌した。メタノールを留去後、減圧下乾燥して得られた残渣物を再びメタノールに溶解し、0℃にて水素化ホウ素ナトリウムを加え、同温にて30分間攪拌

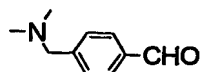
した。反応液に水を加え、メタノールを留去し、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール＝１０：１溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（１．９５ｇ）を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.23 (6H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.23 (6H, s), 3.42 (2H, s), 3.51–3.64 (4H, m), 5.49 (1H, s), 7.29 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.41 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

ESI-MS m/z : 237 M^+ .

参考例 59

4- (ジメチルアミノメチル) ベンズアルデヒド



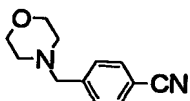
4- (ジメチルアミノメチル) ベンズアルデヒド ジエチルアセタール (1.0g) のメタノール溶液 (2ml) に 0°C にて塩酸-メタノール溶液 (10ml) を加え、室温にて1晩撹拌した。溶媒を留去して得られる残渣物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルにて抽出し、硫酸ナトリウムにて乾燥して標記化合物 (634mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.26 (6H, s), 3.49 (2H, s), 7.49 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.84 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 10.00 (1H, s).

ESI-MS m/z : 164 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

参考例 60

4- (モルホリノメチル) ベンズニトリル



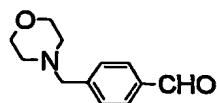
4- (プロモメチル) ベンズニトリル (1.00g) と炭酸ナトリウム (1.06g) のDMF溶液 (10ml) にモルホリン (1.30ml) を加え、 50°C にて1時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加えて酢酸エチルにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して、標記化合物 (1.00g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.44 (4H, t, $J=4.4$ Hz), 3.54 (2H, s), 3.71 (4H, t, $J=4.4$ Hz), 7.46 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.61 (2H, d, $J=8.3$ Hz).

ESI-MS m/z : 203 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

参考例 6 1

4- (モルホリノメチル) ベンズアルデヒド



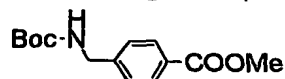
4- (モルホリノメチル) ベンズニトリル (1.00mg) の THF 溶液 (60ml) に -78°C にてジイソブチル水素化アルミニウム (18.9ml, 0.93Mヘキサン溶液) を滴下し、同温にて2時間攪拌した。反応液にメタノール (5.0ml) を滴下し、続いて濃塩酸 (6.7ml) を加えて室温にて1晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、生じた析出物をセライトにてろ去した。母液を酢酸エチルにて抽出後、水、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して、標記化合物 (670mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.46 (4H, t, $J=4.6$ Hz), 3.57 (2H, s), 3.72 (4H, t, $J=4.6$ Hz), 7.52 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.84 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 10.00 (1H, s).

ESI-MS m/z : 205 M^+ .

参考例 6 2

メチル 4- [N- (tert-ブトキシカルボニル) アミノメチル] ベンゾエート



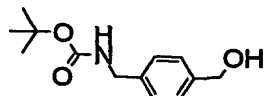
メチル 4- (アミノエチル) ベンゾエート塩酸塩 (1.00g) と炭酸ナトリウム (3.43g) のジクロロメタン-水 (1:1, v/v) 混合溶液 (40ml) に 0°C にて $(\text{Boc})_2\text{O}$ (3.4ml) を加えて2時間攪拌した。ジクロロメタン層を抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣物を n-ヘキサン: 酢酸エチル = 10:2 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (2.54g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 3.90 (3H, s), 4.36 (2H, s), 5.06 (1H, bs), 7.34 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.98 (2H, d, $J=8.1$ Hz).

ESI-MS m/z : 265 M^+ .

参考例 6 3

tert-ブチル 4-ヒドロキシメチルベンジルカルバメート

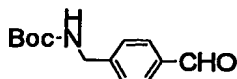


メチル 4-[N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノメチル]ベンゾエート (2.54 g) の THF 溶液 (40 ml) に -78°C にてジイソブチル水素化アルミニウム (25.7 ml, 0.93 M ヘキサン溶液) を滴下し、同温にて 2 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 ml)、ジエチルエーテルを滴下し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に硫酸マグネシウムを加え、更に 1 時間攪拌した。生じた沈殿物をセライトろ過にてろ去後、母液を濃縮して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、 n -ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 3 溶出部より得た分画より、標記化合物 (1.22 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 4.29 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 4.67 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 4.87 (1H, bs), 7.25 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.32 (2H, d, $J=8.1$ Hz).

参考例 6 4

tert-ブチル 4-ホルミルベンジルカルバメート



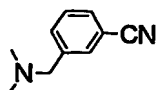
tert-ブチル 4-ヒドロキシメチルベンジルカルバメート (1.22 g) のクロロホルム溶液 (20 ml) に二酸化マンガン (1.22 g) を加え、1 時間加熱還流した。触媒をセライトろ過後、母液を濃縮して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、 n -ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (965 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 4.39 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 5.16 (1H, bs), 7.44 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.81 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 9.98 (1H, s).

ESI-MS m/z : 236 ($M+H$) $^+$.

参考例 6 5

3- (ジメチルアミノメチル) ベンゾニトリル



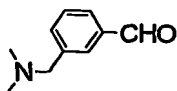
3- (プロモメチル) ベンゾニトリル (1.00 g) のDMF溶液 (10 ml) にジメチルアミン (7.7 ml) を加え、室温にて10時間攪拌した。反応液に水を加えてジクロロメタンにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール=10：1溶出部より標記化合物 (820 mg) を黄褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.24 (6H, s), 3.44 (2H, s), 7.42 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.54 (2H, bs), 7.63 (1H, s).

ESI-MS m/z : 161 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

参考例 6 6

3- (ジメチルアミノメチル) ベンズアルデヒド



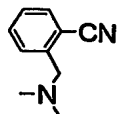
3- (ジメチルアミノメチル) ベンゾニトリル (820 mg) のTHF溶液 (60 ml) に -78°C にてジイソブチル水素化アルミニウム (16.5 ml, 0.93 Mヘキサン溶液) を滴下し、同温にて2時間攪拌した。反応液にメタノール (5.0 ml) を滴下し、続いてシリカゲルを加えて室温にて1晩攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール=10：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (259 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.26 (6H, s), 3.50 (2H, s), 7.49 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.83 (1H, s), 10.02 (1H, s).

ESI-MS m/z : 163 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

参考例 6 7

2- (ジメチルアミノメチル) ベンゾニトリル



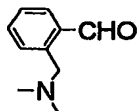
2- (プロモメチル) ベンゾニトリル (1.00 g) のDMF溶液 (10 ml) にジメチルアミン (7.7 ml) を加え、室温にて10時間攪拌した。反応液に水を加えてジクロロメタンにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール=10：1溶出部より標記化合物 (830 mg) を黄褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.30 (6H, s), 3.63 (2H, s), 7.36 (1H, dt, $J=2.3$ and 7.8 Hz), 7.54–7.56 (2H, m), 7.64 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

ESI-MS m/z : 161 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

参考例 68

2- (ジメチルアミノメチル) ベンズアルデヒド



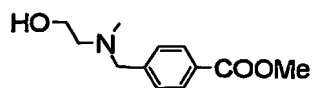
2- (ジメチルアミノメチル) ベンゾニトリル (830 mg) のTHF溶液 (20 ml) に -78°C にてジイソブチル水素化アルミニウム (16.7 ml, 0.93 Mヘキサン溶液) を滴下し、同温にて2時間攪拌した。反応液にメタノール (5.0 ml) を滴下し、続いてシリカゲルを加えて室温にて1晩攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール=10：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (166 mg) を黄褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.25 (6H, s), 3.76 (2H, s), 7.39 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.42 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.51 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 10.37 (1H, s).

ESI-MS m/z : 164 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

参考例 69

メチル 4- [N- (2-ヒドロキシエチル) -N-メチルアミノメチル] ベンゾエート



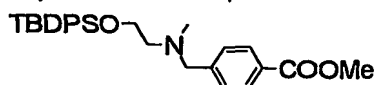
メチル 4- (プロモメチル) ベンゾエート (3.00 g) と炭酸ナトリウム (2.71 g) の DMF 溶液 (40 ml) に N-メチルエタノールアミン (1.2 g) を加え、室温にて 1 晩攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール = 10 : 1 溶出部より標記化合物 (1.53 g) を黄褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.23 (3H, s), 2.61 (2H, t, $J=5.4$ Hz), 2.70 (1H, br s), 3.61 (2H, s), 3.63 (2H, t, $J=5.4$ Hz), 3.91 (3H, s), 7.37 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.99 (2H, d, $J=8.3$ Hz).

ESI-MS m/z : 224 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

参考例 70

メチル 4- {N- [2- (t-ブチルジフェニルシリルオキシ) エチル] -N-メチルアミノメチル} ベンゾエート



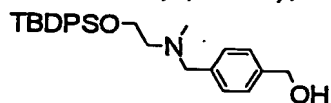
メチル 4- [N- (2-ヒドロキシエチル) -N-メチルアミノメチル] ベンゾエート (1.00 g) とイミダゾール (457 mg) の DMF 溶液 (20 ml) に 0℃にて t-ブチルクロロジフェニルシラン (1.75 ml) を滴下して 1 晩攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣物を n-ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 3 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (2.07 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.04 (9H, s), 2.21 (3H, s), 2.60 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 3.58 (2H, s), 3.78 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 3.91 (3H, s), 7.35-7.42 (8H, m), 7.67 (4H, dd, $J=1.5$ and 7.8 Hz), 7.95 (2H, d, $J=8.3$ Hz).

ESI-MS m/z : 462 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

参考例 7 1

4- {N- [2- (t-ブチルジフェニルシリルオキシ) エチル] -N-メチルアミノ
メチル} ベンジルアルコール



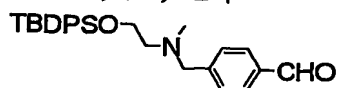
メチル 4- {N- [2- (t-ブチルジフェニルシリルオキシ) エチル] -N-メチルアミノメチル} ベンゾエート (2.07 g) の THF 溶液 (40 ml) に -78°C にてジイソブチル水素化アルミニウム (14.5 ml, 0.93 M ヘキサン溶液) を滴下し、同温にて 2 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (5.7 ml)、ジエチルエーテルを滴下し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に硫酸マグネシウムを加え、更に 1 時間攪拌した。生じた沈殿物をセライトろ過にてろ去後、母液を濃縮して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 溶出部より得た分画より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (1.70 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.04 (9H, s), 2.20 (3H, s), 2.60 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.78 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 4.67 (2H, s), 7.26 (2H, d, $J=7.9$ Hz), 7.34-7.41 (8H, m), 7.67 (4H, dd, $J=1.5$ and 7.8 Hz).

ESI-MS m/z : 435 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

参考例 7 2

4- {N- [2- (t-ブチルジフェニルシリルオキシ) エチル] -N-メチルアミノ
メチル} ベンズアルデヒド



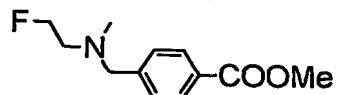
4- {N- [2- (t-ブチルジフェニルシリルオキシ) エチル] -N-メチルアミノメチル} ベンジルアルコール (1.70 g) のクロロホルム溶液 (40 ml) に二酸化マンガン (1.70 g) を加え、2 時間加熱還流した。触媒をセライトろ過後、母液を濃縮して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 3 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (1.51 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.04 (9H, s), 2.22 (3H, s), 2.61 (2H, t, $J=5.8\text{ Hz}$), 3.61 (2H, s), 3.79 (2H, t, $J=5.8\text{ Hz}$), 7.34–7.42 (6H, s), 7.47 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.67 (4H, dd, $J=1.5$ and 8.1 Hz), 7.79 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 9.99 (1H, s).

ESI-MS m/z : 433 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

参考例 73

メチル 4- [N- (2-フルオロエチル) -N-メチルアミノメチル] ベンゾエート



メチル 4- [N- (2-ヒドロキシエチル) -N-メチルアミノメチル] ベンゾエート (2.18 g) とトリエチルアミン (4.1 ml) のジクロロメタン溶液 (40 ml) に -78°C にてメタンスルホニルクロリド (2.3 ml) を滴下し、同温にて 30 分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール=10:1 溶出部より得られた分画を濃縮し、次の反応に用いた。

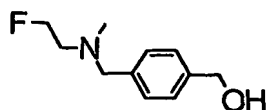
上記残渣物のテトラヒドロフラン溶液 (30 ml) にテトラブチルアンモニウムフルオリド (44.3 ml) を滴下し、1 晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、水を加えて酢酸エチルにて抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、 n -ヘキサン:酢酸エチル=1:1 溶出部より標記化合物 (689 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.30 (3H, s), 2.70 (1H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 2.77 (1H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 3.63 (2H, s), 3.91 (3H, s), 4.50 (1H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 4.61 (1H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.40 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.98 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 226 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

参考例 74

4- [N- (2-フルオロエチル) -N-メチルアミノメチル] ベンジルアルコール



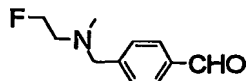
メチル 4-[N-(2-フルオロエチル)-N-メチルアミノメチル]ベンゾエート (689 mg) の THF 溶液 (15 ml) に -78℃ にてジイソブチル水素化アルミニウム (8.2 ml, 0.93 M ヘキサン溶液) を滴下し、同温にて 2 時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (3 ml)、ジエチルエーテルを滴下し、室温にて 1 時間撹拌した。反応液に硫酸マグネシウムを加え、更に 1 時間撹拌した。生じた沈殿物をセライトろ過にてろ去後、母液を濃縮して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1 溶出部より得た分画より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (430 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.30 (3H, s), 2.70 (1H, t, $J=4.9$ Hz), 2.75 (1H, t, $J=4.9$ Hz), 3.58 (2H, s), 4.49 (1H, t, $J=4.9$ Hz), 4.62 (1H, t, $J=4.9$ Hz), 4.68 (2H, s), 7.32 (4H, s).

ESI-MS m/z : 197 M^+ .

参考例 75

4-[N-(2-フルオロエチル)-N-メチルアミノメチル]ベンズアルデヒド



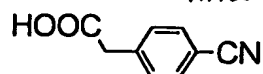
4-[N-(2-フルオロエチル)-N-メチルアミノメチル]ベンジルアルコール (430 mg) のクロロホルム溶液 (10 ml) に二酸化マンガン (430 mg) を加え 1.5 時間加熱還流した。触媒をセライトろ過後、母液を濃縮して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (198 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.32 (3H, s), 2.72 (1H, t, $J=4.9$ Hz), 2.79 (1H, t, $J=4.9$ Hz), 3.67 (2H, s), 4.51 (1H, t, $J=4.9$ Hz), 4.63 (1H, t, $J=4.9$ Hz), 7.52 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.84 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 10.00 (1H, s).

ESI-MS m/z : 195 (M) $^+$.

参考例 7 6

4-シアノフェニル酢酸

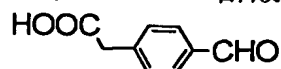


4-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾニトリル (1.00 g) の四塩化炭素-アセトニトリル-水 (2 : 2 : 3) 混合溶媒 (20 ml) に触媒量のルテニウムクロリド (28 mg)、過ヨウ素酸ナトリウム (5.80 g) を加え室温にて1晩攪拌した。反応液をジクロロメタンにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥し、標記化合物 (755 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.73 (2H, s), 7.40 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.63 (2H, d, $J=8.3$ Hz).

参考例 7 7

4-ホルミルフェニル酢酸

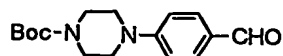


4-シアノフェニル酢酸 (500 mg) の THF 溶液 (10 ml) に -78°C にてジイソブチル水素化アルミニウム (5.0 ml, 0.93 M ヘキサン溶液) を滴下し、同温にて2時間攪拌した。反応液にメタノール (5.0 ml) を滴下し、続いてシリカゲルを加えて室温にて1晩攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール=10:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (220 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.76 (2H, s), 7.47 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.87 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 10.01 (1H, s).

参考例 7 8

4-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)ベンズアルデヒド



4-フルオロベンズアルデヒド (2.00 g) と炭酸ナトリウム (3.34 g) の DMF (40 ml) に 1-tert-ブトキシカルボニルピペラジン (3.00 g) を加え 90°C にて1晩攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加えて酢酸エチルにて抽出

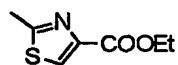
後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝10：3 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（3.21 g）を白色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 3.39 (4H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 3.59 (4H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 6.91 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.76 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 9.79 (1H, s).

ESI-MS m/z : 291 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

参考例 79

エチル 2-メチルチアゾール-4-カルボキシレート



チオアセタミド（3.00 g）のアセトニトリル溶液（100 ml）にエチルプロモピルベート（7.79 g）を加え、4時間加熱還流した。反応液を冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、アセトニトリルを留去したのち、酢酸

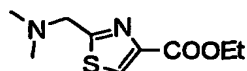
エチルで抽出した。抽出液を水、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（4.74 g）を白色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.77 (3H, s), 4.42 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 8.05 (1H, s).

ESI-MS m/z : 171 (M) $^+$.

参考例 80

エチル 2-ジメチルアミノメチルチアゾール-4-カルボキシレート



エチル 2-メチルチアゾール-4-カルボキシレート（1.00 g）の四塩化炭素溶液（20 ml）に*N*-プロモこはく酸イミド（1.14 g）と触媒量のAIBNを加え、3時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、生じた沈殿物をろ去し、母液を濃縮して得られた残渣物を分離精製することなく、次の反応に用いた。

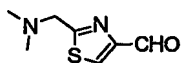
上記残渣物をジクロロメタン（30 ml）に溶解し、0℃にてトリエチルアミン（16.3 ml）、ジメチルアミン塩酸塩（714 mg）を加え、室温にて1晩撹拌した。

反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、ジクロロメタン：メタノール＝１００：３溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（４２０ｍｇ）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （４００MHz， CDCl_3 ） δ ：１．４１（３H，t， $J=7.1\text{ Hz}$ ），２．３８（６H，s），３．８３（２H，s），４．４３（２H，q， $J=7.1\text{ Hz}$ ），８．１６（１H，s）。

参考例 8 1

２－ジメチルアミノメチルチアゾール－４－カルボキシアルデヒド



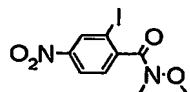
エチル ２－ジメチルアミノメチルチアゾール－４－カルボキシレート（４２０ｍｇ）のテトラヒドロフラン溶液（１０ｍｌ）に０℃にて水素化ジイソブチルアルミニウム（６．３ｍｌ）を滴下し、同温にて２時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、ジエチルエーテルを加え、室温にて３０分間攪拌後、硫酸マグネシウムを加えて更に３０分間攪拌した。生じた沈殿物をろ去し、母液を留去して得られた残留物を分離精製することなく、次の反応に用いた。

上記残留物をクロロホルム（５ｍｌ）に溶解し、二酸化マンガン（３００ｍｇ）を加えて２時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、触媒をろ去し、母液を濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、ジクロロメタン：メタノール＝１００：５溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（１７３ｍｇ）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （４００MHz， CDCl_3 ） δ ：２．３９（６H，s），３．８３（２H，s），８．１８（１H，s），９．９９（１H，s）。

参考例 8 2

２－ヨード－N－メトキシ－N－メチル－４－ニトロベンズアミド



４－ニトロアントラニル酸（５．００ｇ）の水溶液（４０ｍｌ）に亜硝酸ナトリウム（２．２７ｇ）の水溶液（８ｍｌ）を氷冷下加えた。続いてヨウ化カリウム（５．４７ｇ）の水溶液（６ｍｌ）を加えて室温にて２０分攪拌後、７５℃に加温して１０分攪拌した。反応終了後、氷冷下亜硫酸水素ナトリウムを加え、ジクロロメタン－メタノール

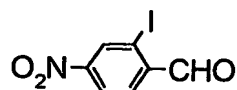
(10 : 1, v/v) にて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物を再び水に溶解し、上記と同じ操作を繰り返して得られた残渣物を精製することなく次の反応に用いた。

上記残渣物をジクロロメタンに溶解し、0℃にてN, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (3.21 g)、HOBt (4.45 g)、EDC·HCl (6.31 g)、N-メチルモルホリン (3.6 ml) を加えて室温にて1晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出後、1規定塩酸水溶液、水、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=2 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (6.57 g) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.41 (3H, s), 3.49 (3H, s), 7.44 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=2.0$ and 8.5 Hz), 8.67 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$).

参考例 83

2-ヨード-4-ニトロベンズアルデヒド

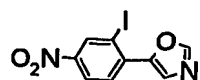


2-ヨード-N-メトキシ-N-メチル-4-ニトロベンズアミド (6.57 g) の THF 溶液 (120 ml) に -78℃ にてジイソブチル水素化アルミニウム (52.6 ml) を滴下し、同温にて1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (20.6 ml) を滴下後、室温にて1時間攪拌し、硫酸マグネシウム、ジエチルエーテルを加えて更に1時間攪拌した。セライトろ過後、溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=10 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (3.96 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.02 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.30 (1H, dd, $J=2.0$ and 8.5 Hz), 8.79 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 10.14 (1H, s).

参考例 84

5-(2-ヨード-4-ニトロフェニル) オキサゾール

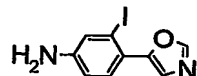


2-ヨード-4-ニトロベンズアルデヒド (3.69 g)、p-トルエンスルホニルメチルイソシアニド (3.35 g) のメタノール溶液 (80 ml) に炭酸カリウム (2.37 g) を加え、1晩加熱還流した。溶媒を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=10：3 溶出部より得た分画を減圧濃縮後、減圧乾燥して標記化合物 (3.32 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.82 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.07 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.27 (1H, dd, $J=2.0$ and 8.5 Hz), 8.83 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$).

参考例 85

3-ヨード-4-(オキサゾール-5-イル) フェニルアミン



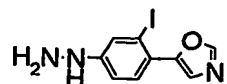
5-(2-ヨード-4-ニトロフェニル) オキサゾール (3.32 g) のエタノール溶液 (100 ml) に塩化スズ二水和物 (9.48 g) を加え、90℃にて2時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、溶媒を留去して得られる残渣物を酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=10：3 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (2.56 g) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.90 (2H, br s), 6.69 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.28 (1H, s), 7.30 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.54 (1H, s), 7.90 (1H, s).

ESI-MS m/z : 287 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

参考例 86

3-ヨード-4-(オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラジン



3-ヨード-4-(オキサゾール-5-イル) フェニルアミン (2.56 g) の水溶液 (15 ml) に0℃にて濃塩酸 (20 ml) を加え、続けて亜硝酸ナトリウム (680 mg) の水溶液 (10 ml) をゆっくり滴下し、氷冷下30分間撹拌した。反応液に塩化スズ (5.04 g) の塩酸溶液 (20 ml) を滴下後、室温にて2時間撹拌した。

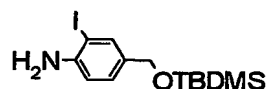
反応液に20%水酸化カリウム水溶液を加えて液性をアルカリ性とした後、クロロホルム-メタノール(10:1, v/v)にて抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られる濃縮残渣をジエチルエーテルにて洗浄し、乾燥して標記化合物(1.40 g)を赤色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.50 (2H, br s), 5.40 (1H, br s), 6.84 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J=2.5$ and 8.5 Hz), 7.46 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.90 (1H, s).

ESI-MS m/z : 302 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

参考例87

4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル-2-ヨードフェニルアミン



メチル 4-アミノ-3-ヨードベンゾエート(3.0 g)のTHF溶液(60 ml)に -78°C にてジイソブチル水素化アルミニウム(46.6 ml, 0.93 Mヘキサン溶液)を滴下し、同温にて1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、ジエチルエーテルを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に硫酸マグネシウムを加え、更に1時間攪拌した。沈殿物をセライろ過後、母液を濃縮して得られる残渣物を次の反応に用いた。

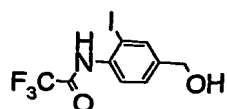
上記残渣物(1.46 g)とtert-ブチルクロロジメチルシラン(1.06 g)のDMF溶液(30 ml)に 0°C にてイミダゾール(480 mg)を加え、室温にて1晩攪拌した。反応液に水、ジエチルエーテルを加え、ジエチルエーテルにて抽出し、抽出液を硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン:酢酸エチル=100:5溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(2.02 g)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.10 (6H, s), 0.94 (9H, s), 4.69 (2H, s), 7.35 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.82 (1H, s), 8.14 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.25 (2H, bs).

ESI-MS m/z : 364 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

参考例88

2,2,2-トリフルオロ-N-(4-ヒドロキシメチル-2-ヨードフェニル)アセトアミド



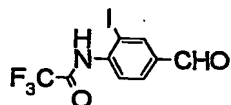
4- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) メチルー 2-ヨードアニリン (2.02 g) と無水トリフルオロ酢酸 (1.2 ml) のジクロロメタン溶液 (40 ml) に 0℃にてトリエチルアミン (1.2 ml) を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液に1規定塩酸を加え、ジクロロメタンにて抽出後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水にて洗浄した。抽出液を硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣物 (2.60 g) を精製することなく、次の反応に用いた。

上記残渣物 (2.60 g) のTHF溶液に0℃にてn-テトラブチルアンモニウムフルオリド (8.5 ml, 1.0 M, solution in THF) を滴下し、室温にて1晩攪拌した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離にて精製し、n-ヘキサン：酢酸エチル=10：3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (1.68 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.60 (2H, s), 7.29 (1H, dd, $J=1.7$ and 8.3 Hz), 7.80 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.97 (1H, d, $J=8.3$ Hz).

参考例 89

2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-ホルミルー 2-ヨードフェニル) アセトアミド



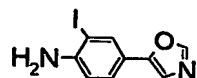
2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-ヒドロキシメチルー 2-ヨードフェニル) アセトアミド (1.47 g) のクロロホルム溶液 (15 ml) に二酸化マンガン (1.47 g) を加え、1時間加熱還流した。触媒をセライトろ過後、母液を濃縮して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=10：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (1.09 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.93 (1H, dd, $J=1.6$ and 8.5 Hz), 8.37 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 8.49 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.51 (1H, br s), 9.92 (1H, s).

ESI-MS m/z : $(M+H)^+$.

参考例 90

2-ヨード-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミン

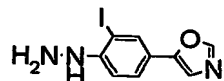


2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-ホルミル-2-ヨードフェニル)アセトアミド (1.24 g) と p-トルエンスルホニルメチルイソシアニド (780 mg) のメタノール溶液 (30 ml) に炭酸カリウム (550 mg) を加え、1 晩加熱還流した。反応液を冷却後、溶媒を留去して得られる残渣物を n-ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 3 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (883 mg) を無色油状物として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.31 (2H, br s), 6.74 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.15 (1H, s), 7.40 (1H, dd, $J=1.9$ and 8.5 Hz), 7.83 (1H, s), 7.92 (1H, d, $J=1.9$ Hz).

ESI-MS m/z : 287 $(M+H)^+$.

参考例 91

3-ヨード-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン

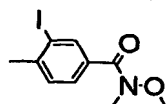


2-ヨード-4-(オキサゾール-5-イル)アニリン (400 mg) の水溶液 (2 ml) に 0℃ にて濃塩酸 (3 ml) を加え、続けて亜硝酸ナトリウム (106 mg) の水溶液 (1 ml) をゆっくり滴下し、氷冷下、30 分間攪拌した。反応液に塩化スズ (790 mg) の塩酸溶液 (3 ml) を滴下後、室温にて 1.5 時間攪拌した。反応液に 20% 水酸化カリウム水溶液を加えて液性をアルカリ性とした後、クロロホルム-メタノール (10 : 1, v/v) にて抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られる濃縮残渣をジエチルエーテルにて洗浄し、乾燥して標記化合物 (194 mg) を赤色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.71 (2H, bs), 5.70 (1H, bs), 7.07 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.15 (1H, s), 7.55 (1H, dd, $J=1.7$ and 8.5 Hz), 7.83 (1H, s), 7.92 (1H, d, $J=1.7$ Hz).

参考例 92

3-ヨード-N, 4-ジメチル-N-メトキシベンズアミド



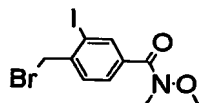
3-ヨード-N, 4-メチルベンゾイックアシッド (3.0 g) のジクロロメタン溶液 (60 ml) に 0℃ にて N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.23 g)、HOBt (1.86 g)、EDC·HCl (2.63 g)、NMM (1.5 ml) を加えて室温にて 1 晩攪拌した。反応液に 1 規定塩酸を加え、ジクロロメタンにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (3.19 g) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.46 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.56 (3H, s), 7.26 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J=1.5$ and 7.8 Hz), 8.15 (1H, d, $J=1.5$ Hz).

ESI-MS m/z : 306 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

参考例 93

4-ブロモメチル-3-ヨード-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド



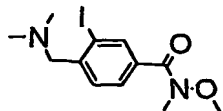
3-ヨード-N, 4-ジメチル-N-メトキシベンズアミド (2.0 g) の四塩化炭素溶液 (40 ml) に N-ブロモコハク酸イミド (1.40 g)、触媒量の AIBN を加え、2 時間加熱還流した。析出物をセライトろ過し、母液を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 溶出部より標記化合物 (867 mg) を黄褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.35 (3H, s), 3.56 (3H, s), 4.59 (2H, s), 7.49 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J=1.5$ and 8.0 Hz), 8.16 (1H, d, $J=1.5$ Hz).

ESI-MS m/z : 385 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

参考例 9 4

4-ジメチルアミノメチル-3-ヨード-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド



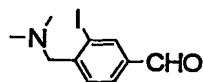
4-ブロモメチル-3-ヨード-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (860 mg) のDMF溶液 (10 ml) にジメチルアミン (1.7 ml, 2.0 M THF溶液) を加えて室温にて1晩撹拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール=100：2溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (490 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.31 (6H, s), 3.35 (3H, s), 3.48 (2H, s), 3.56 (3H, s), 7.43 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J=1.5$ and 8.6 Hz), 8.16 (1H, d, $J=1.5$ Hz).

ESI-MS m/z : 349 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

参考例 9 5

4-(ジメチルアミノメチル)-3-ヨードベンズアルデヒド



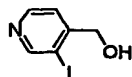
4-ジメチルアミノメチル-3-ヨード-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (490 mg) のTHF溶液 (10 ml) に -78°C にてジイソブチル水素化アルミニウム (3.8 ml) を滴下し、同温にて1時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (1.5 ml) を滴下後、室温にて1時間撹拌し、硫酸マグネシウム、ジエチルエーテルを加えて更に1時間撹拌した。セライトろ過後、溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール=100：2溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (314 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.32 (6H, s), 3.51 (2H, s), 7.59 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J=1.5$ and 7.8 Hz), 8.31 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 9.91 (1H, s).

ESI-MS m/z : 290 (M+H)⁺.

参考例 9 6

(3-ヨードピリジン-4-イル) メタノール

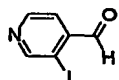


4-ピコリン (9.73 ml) に氷冷下、発煙硫酸 (60%, SO₃, 60 ml) を徐々に加えた後、同温度で8時間攪拌した。ヨウ素 (20.3 g) を氷冷下、加え、室温で15分攪拌した後、90℃にて24時間攪拌した。氷冷下、氷を反応液に徐々に加え、さらに40%水酸化ナトリウム水溶液を加えた。反応混合物をセライト濾過後、濾液をジエチルエーテルで抽出し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣から減圧下、原料および3-ヨード-4-ピコリンを留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、ジクロロメタン：メタノール=20：1～10：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (1.66 g) を結晶性固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 4.40 (2H, d, J=5.6 Hz), 5.69 (1H, m), 7.49 (1H, d, J=4.9 Hz), 8.52 (1H, d, J=4.9 Hz), 8.78 (1H, s).

参考例 9 7

3-ヨードピリジン-4-カルボキシアルデヒド

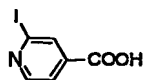


(3-ヨードピリジン-4-イル) メタノール (211 mg) のクロロホルム溶液 (15 ml) に二酸化マンガン (391 mg) を加え、70℃で3時間攪拌した。冷却後、反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、ジクロロメタン：メタノール=10：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (180 mg) を結晶性固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.69 (1H, d, J=4.9 Hz), 8.69 (1H, d, J=4.9 Hz), 9.11 (1H, s), 10.06 (1H, s).

参考例 9 8

2-ヨード-4-ピリジンカルボキシリックアシッド



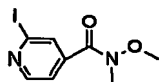
2-クロロイソニコチン酸 (5.0 g)、ヨウ化ナトリウム (17.0 g) の2-ブタノン溶液 (150 ml) にヨウ化水素酸 (4.0 ml) を加え、6時間加熱還流した。冷却後、反応液をろ過し濾液を減圧下濃縮し、残渣を水に溶解させた。1規定NaOHでアルカリ性にした後、不溶物を濾去し、濾液に亜硫酸ナトリウム水溶液を加えた。反応液に1規定HClおよび濃塩酸を加え酸性にした後、析出した結晶を濾取した。生成物をイソプロピルアルコール、ジイソプロピルエーテルにて洗浄後、乾燥し、標記化合物 (4.8 g) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.82 (1H, dd, $J=5.1$ Hz, 1.2 Hz), 8.15 (1H, d, $J=0.5$ Hz), 8.55 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 13.91 (1H, br s).

FAB-MS m/z : 250 ($M+H$) $^+$.

参考例99

2-ヨード-N-メトキシ-N-メチル-4-ピリジンカルボキサミド

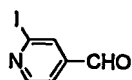


2-ヨード-4-ピリジンカルボキシリックアシッド (249 mg)、EDC、HCl (249 mg) およびDMAP (281 mg) のジクロロメタン溶液 (20 ml) - DMF溶液 (10 ml) に氷冷下、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (102.4 mg) を加えて室温にて15時間攪拌した。反応液を減圧下、濃縮し残渣にクロロホルム (100 ml) を加え、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の順に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール=20:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (260 mg) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 3.36 (3H, s), 3.56 (3H, s), 7.49 (1H, dd, $J=4.9$ Hz, 1.3 Hz), 7.95 (1H, s), 8.44 (1H, d, $J=4.9$ Hz).

参考例100

2-ヨード-4-ピリジンカルボキシアルデヒド

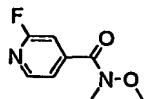


2-ヨード-N-メトキシ-N-メチル-4-ピリジンカルボキサミド (260 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (5 ml) に氷冷下、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.15 ml) を滴下し、同温にて1時間攪拌した。反応液にメタノール、飽和塩化アンモニウム水溶液、ジエチルエーテルを加え、室温にて30分間攪拌後、硫酸マグネシウムを加えて更に30分間攪拌した。生じた沈殿物を濾去し、濾液を減圧下、濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、ジクロロメタン：メタノール=20：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (198 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.67 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 8.12 (1H, s), 8.63 (1H, d, $J=4.6\text{ Hz}$), 9.99 (1H, s).

参考例101

2-フルオロ-N-メトキシ-N-メチル-4-ピリジンカルボキサミド

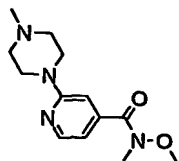


2-フルオロ-4-ピリジンカルボキシリックアシッド (1.0 g) のジクロロメタン溶液 (20 ml) に0℃にてN, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (830 mg)、HOBt (1.15 g)、EDC·HCl (1.63 g)、NMM (935 μ l) を加えて室温にて1晩攪拌した。反応液に1規定塩酸を加え、ジクロロメタンにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (1.30 g) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.38 (3H, s), 3.56 (3H, s), 7.18 (1H, d, $J=1.3\text{ Hz}$), 7.42 (1H, dd, $J=1.3$ and 4.9 Hz), 8.30 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$).

参考例102

N-メトキシ-N-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-ピリジンカルボキサミド



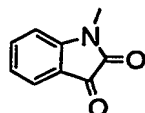
2-フルオロ-N-メトキシ-N-メチル-4-ピリジンカルボキサミド (500 mg) と炭酸カリウム (563 mg) のDMF (10 ml) 溶液にN-メチルピペラジン (326 μ g) を加え90℃にて1晩攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加えて酢酸エチルにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール=100：5 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (544 mg) を白色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.35 (3H, s), 2.52 (4H, t, $J=5.1$ Hz), 3.34 (3H, s), 3.58 (3H, s), 3.60 (4H, t, $J=5.1$ Hz), 6.77 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 6.83 (1H, s), 8.22 (1H, d, $J=4.9$ Hz).

ESI-MS m/z : 265 ($M+H$) $^+$.

参考例103

1-メチル-1H-インドール-2,3-ジオン



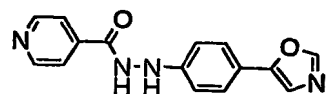
水素化ナトリウム (408 mg) のDMF溶液 (20 ml) に、0℃にてイサチン (1.0 g) のDMF溶液 (7 ml) を滴下した。同温のまま1時間攪拌した後、ヨウ化メチル (635 μ l) を滴下し室温にて1時間攪拌した。少量のメタノールを加えた後、溶媒を留去して水 (100 ml) で希釈して酢酸エチル (300 ml) で抽出、飽和食塩水 (100 ml) で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去しフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=3：2) に付し、標記化合物 (261 mg) を赤橙色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.26 (3H, s), 6.89 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J=6.6$ and 8.6 Hz), 7.60 (2H, m).

ESI-MS m/z : 162 (M+H)⁺.

参考例104

イソニコチン酸 N' - [4 - (オキサゾール-5-イル) フェニル] ヒドラジド



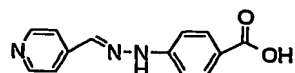
4 - (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラジン (206 mg) およびイソニコチン酸 (145 mg) をジクロロメタン (6 ml) およびDMF (2 ml) に溶解し、-15℃にてEDC-HCl (226 mg) を加え、2時間攪拌した。溶媒を留去した後、水 (30 ml) を加え、酢酸エチル (30 ml) で三回抽出して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去してフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 20:1~9:1) に付し、得られた固形物をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (191 mg) を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.37 (1H, br s), 6.97 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.23 (1H, s), 7.57 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.70 (2H, d, J=6.1 Hz), 7.86 (1H, s), 7.99 (1H, br s), 8.83 (2H, d, J=6.1 Hz).

ESI-MS m/z : 281 (M+H)⁺.

参考例105

4 - (N' - ピリジン-4-イルメチレンヒドラジノ) 安息香酸

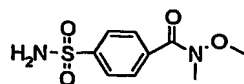


4-ヒドラジノ安息香酸 (1.52 g) のエタノール溶液 (80 ml) に4-カルボキシアリデヒド (1.07 g) を加え、3時間加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をエタノールおよびジエチルエーテルで洗浄後、乾燥し、標記化合物 (2.35 g) を黄色固形物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.17 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.61 (2H, d, J=6.4 Hz), 7.85 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.90 (1H, s), 8.56 (2H, d, J=5.1 Hz), 11.15 (1H, s), 12.32 (1H, br s).

参考例106

N-メトキシ-N-メチル-4-スルファモイルベンズアミド

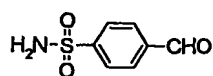


4-スルファモイルベンゾイックアシッドを原料として用い、参考例 9 2 と同様の操作を行い、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.38 (3H, s), 3.53 (3H, s), 7.79 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.96 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.01 (2H, s).

参考例 107

4-ホルミルベンゼンスルホンアミド

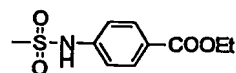


参考例 106 で得た化合物を利用し、参考例 9 5 と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.63 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.88 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.07 (2H, s), 10.07 (1H, s).

参考例 108

エチル 4-(メタンスルホニルアミノ)ベンゾエート

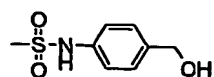


エチル 4-アミノベンゾエート (1.0 g) とピリジン (1.5 ml) のジクロロメタン溶液 (20 ml) にメタンスルホニルクロリド (1.4 ml) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に水を加えてジクロロメタンにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、 n -ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (1.16 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.09 (3H, s), 4.38 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.50 (1H, br s), 8.03 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$).

参考例 109

N- (4-ヒドロキシメチルフェニル) メタンスルホンアミド

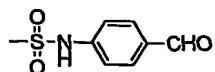


参考例 108 で得た化合物を利用し、参考例 95 と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.93 (3H, s), 3.36 (1H, s), 4.57 (2H, s), 7.22 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.32 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

参考例 110

N- (4-ホルミルフェニル) メタンスルホンアミド

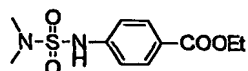


参考例 109 で得た化合物を利用し、参考例 64 と同様の操作を行い、標記化合物を白色粉状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.08 (3H, s), 3.31 (1H, s), 7.38 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.87 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 9.87 (1H, s).

参考例 111

エチル 4- (N, N-ジメチルアミノスルホニルアミノ) ベンゾエート

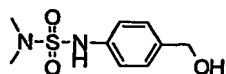


エチル 4-アミノベンゾエート (1.0 g), ピリジン (1.5 ml) のジクロロメタン溶液 (20 ml) にジメチルスルファモイルクロリド (2.6 ml) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に水を加えてジクロロメタンにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (1.42 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.34-1.38 (3H, m), 2.81 (6H, s), 4.27-4.85 (2H, m), 4.85 (1H, s), 7.19 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

参考例 1 1 2

N-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-N', N'-ジメチルアミノスルホンアミド

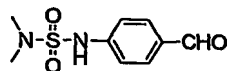


参考例 1 1 1 で得た化合物を利用し、参考例 9 5 と同様の操作を行い、標記化合物を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.74 (6H, s), 3.29 (1H, s), 4.54 (2H, s), 7.20 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

参考例 1 1 3

N-(4-ホルミルフェニル)-N', N'-ジメチルアミノスルホンアミド

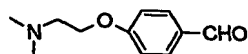


参考例 1 1 2 で得た化合物を利用し、参考例 6 4 と同様の操作を行い、標記化合物を白色粉状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.82 (6H, s), 5.48 (1H, s), 7.33 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.82 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 9.84 (1H, s).

参考例 1 1 4

4-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エトキシ]ベンズアルデヒド塩酸塩

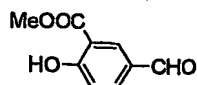


4-ヒドロキシベンズアルデヒド (1.0 g) の THF 溶液 (20 ml) に 2-ジメチルエタノール (730 mg)、トリフェニルホスフィン (2.20 g)、ジイソプロピルジアゾカルボキシレート (1.60 ml) を加え、1 時間攪拌した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた残渣物をメタノール (10 ml) に溶解し、0℃にて飽和塩酸メタノール溶液 (5 ml) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。溶媒を留去後、減圧下乾燥することによって標記化合物 (316 mg) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.35 (6H, s), 2.77 (2H, t, $J=5.6\text{ Hz}$), 4.16 (2H, t, $J=5.6\text{ Hz}$), 7.02 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.82 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 9.87 (1H, s).

参考例 115

メチル 5-ホルミル-2-ヒドロキシベンゾエート

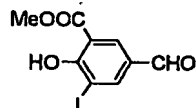


5-ホルミルサリチル酸 (2.0 g) の THF 溶液 (40 ml) に トリメチルシリルジアゾメタン (12.0 ml, 2.0 M THF 溶液) を加えて室温にて 2 時間攪拌した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、 n -ヘキサン:酢酸エチル = 10:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (918 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 4.01 (3H, s), 7.09 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.99 (1H, dd, $J=2.2, 8.8\text{ Hz}$), 8.37 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 9.88 (1H, s), 11.34 (1H, s).

参考例 116

メチル 5-ホルミル-2-ヒドロキシ-3-ヨードベンゾエート

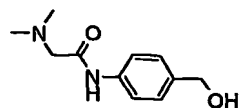


メチル 5-ホルミル-2-ヒドロキシベンゾエート (800 mg) のジクロロメタン-メタノール混合溶液 (5:2, v/v) (14 ml) にジクロロヨウ素酸ベンジルトリメチルアンモニウム (1.65 g)、炭酸カリウム (3.70 g) を加え室温にて 1 晩攪拌した。反応終了後、溶媒を留去して得られる残留物に 1 規定塩酸を加えて液性を酸性とし、ジクロロメタンにて抽出後、水、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、 n -ヘキサン:酢酸エチル = 10:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (1.07 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 4.04 (3H, s), 8.36 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.45 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 9.81 (1H, s), 12.21 (1H, s).

参考例 117

2-ジメチルアミノ-N-(4-ヒドロキシメチルフェニル) アセトアミド

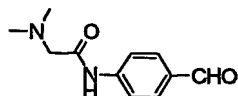


4-アミノベンジルアルコール (1.0 g)、N, N-ジメチルグリシン塩酸塩 (1.13 g) のジクロロメタン溶液 (20 ml) に HOBt (1.32 g)、EDC・HCl (1.87 g) および N-メチルモルホリン (1.1 ml) を加えて室温にて 2 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出後、水、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し n-ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (239 mg) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.36 (6H, s), 3.04 (2H, s), 4.61 (2H, s), 7.30 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.54 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 9.11 (1H, br s).

参考例 118

2-ジメチルアミノ-N-(4-ホルミルフェニル)アセトアミド

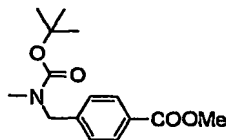


参考例 117 で得た化合物を利用し、参考例 64 と同様の操作を行い、標記化合物を白色粉状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.39 (6H, s), 3.10 (2H, s), 7.79 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.85 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 9.44 (1H, br s), 9.91 (1H, s).

参考例 119

メチル [(tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ)メチル]ベンゾエート



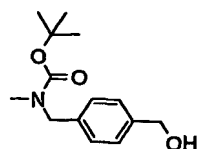
メチル 4-(プロモメチル)ベンゾエート (4.0 g) の THF 溶液 (10 ml) にメチルアミン (44 ml, 2.0 M THF 溶液) を滴下し、1 時間攪拌した。生じた結晶をろ去後、母液を濃縮して得られる残渣物を THF (80 ml) に溶解した。0℃にてトリエチルアミン (4.9 ml)、(Boc)₂O (5.7 g) を加えて 1 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出後、硫酸ナトリウムで

乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣物をn-ヘキサン：酢酸エチル＝10：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（4.0g）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.81 (3/2H, s), 2.87 (3/2H, s), 3.91 (3H, s), 4.47 (2H, br s), 7.28 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.00 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

参考例120

tert-ブチル (4-ヒドロキシメチルベンジル) メチルカルバメート

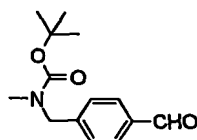


参考例119で得た化合物を利用し、参考例95と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.83 (3H, s), 4.42 (2H, s), 4.69 (2H, s), 7.24 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.34 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$).

参考例121

tert-ブチル (4-ホルミルベンジル) メチルカルバメート

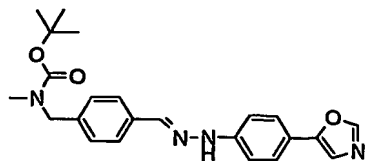


参考例120で得た化合物を利用し、参考例64と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (9/2H, s), 1.50 (9/2H, s), 2.84 (3/2H, s), 2.89 (3/2H, s), 4.50 (2H, br s), 7.38 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.85 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 10.01 (1H, s).

参考例122

tert-ブチル メチル {4-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノメチル]ベンジル} カルバメート

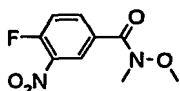


参考例 121 で得た化合物を利用し、実施例 31 と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.42 (9H, s), 2.77 (3H, s), 4.38 (2H, s), 7.14 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.43 (1H, s), 7.57 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.65 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.89 (1H, s), 8.31 (1H, s), 10.57 (1H, s).

参考例 123

4-フルオロ-N-メトキシ-N-メチル-3-ニトロベンズアミド

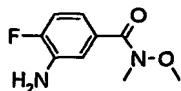


4-フルオロ-3-ニトロ安息香酸を原料として用い、参考例 92 と同様の操作を行い、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.40 (3H, s), 3.58 (3H, s), 7.35 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.04-8.08 (1H, m), 8.51 (1H, dd, $J=1.9\text{ Hz}$, 8.1 Hz).

参考例 124

3-アミノ-4-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド

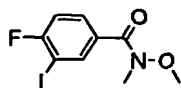


参考例 123 で得た化合物を利用し、参考例 11 と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.35 (3H, s), 3.57 (3H, s), 3.82 (2H, s), 7.03-7.22 (3H, m).

参考例 125

4-フルオロ-3-ヨード-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド

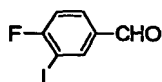


3-アミノ-4-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (1.80 g) の水溶液 (20 ml) に 0℃ にて濃塩酸 (4 ml) を加え、10 分間攪拌した。同温にて亜硝酸ナトリウム (940 mg) の水溶液 (4 ml) を滴下し、10 分間攪拌した。ヨウ化カリウム (2.26 g) の水溶液 (3 ml) を加え、室温にて 30 分間、75℃ にて 1 時間攪拌した。反応液を 0℃ に冷却し、亜硫酸水素ナトリウムを加えてクロロホルムにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して標記化合物 (740 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.36 (3H, s), 3.55 (3H, s), 7.08 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.69–7.73 (1H, m), 8.15 (1H, dd, $J=1.9$ Hz, 5.9 Hz).

参考例 126

4-フルオロ-3-ヨードベンズアルデヒド

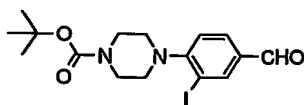


参考例 125 で得た化合物を利用し、参考例 95 と同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.21 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.85–7.89 (1H, m), 8.29 (1H, dd, $J=2.0$ Hz, 6.1 Hz), 9.90 (1H, s).

参考例 127

tert-ブチル 4-(4-ホルミル-2-ヨードフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート



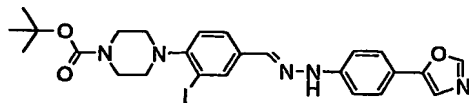
4-フルオロ-3-ヨードベンズアルデヒド (486 mg) DMF 溶液 (10 ml) に 1-Boc-ピペラジン (362 mg)、炭酸カリウム (537 mg) を加えて 90℃ にて 3 晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 3 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (164 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 3.06 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.66 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 7.06 (1H, d,

$J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.83 (1H, dd, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 8.3 Hz), 8.34 (1H, d, $J = 2.0 \text{ Hz}$), 9.84 (1H, s).

参考例 128

tert-ブチル 4- {2-ヨード-4- [4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾノメチル] フェニル} ピペラジーン-1-カルボキシレート

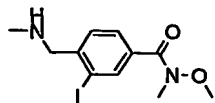


参考例 127 で得た化合物を利用し、実施例 31 と同様の操作を行い、標記化合物を橙色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.43 (9H, s), 2.90 (4H, br s), 3.50 (4H, br s), 7.13 (4H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 7.42 (1H, s), 7.57 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.64 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.80 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.31 (1H, s), 10.58 (1H, s).

参考例 129

3-ヨード-N-メトキシ-N-メチル-4-メチルアミノメチルベンズアミド



4-メチル-3-ヨード-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (3.38 g) の四塩化炭素溶液 (70 ml) に N-プロモこはく酸イミド (2.17 g)、触媒量の AIBN を加え、2 時間加熱還流した。さらに N-プロモこはく酸イミド (2.0 g)、AIBN を加え、1 時間加熱還流した。析出物をセライトろ過し、母液を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1 溶出部より原料と目的物の混合物 (2.45 g)、2 : 1 溶出部より標記化合物 (867 mg) を黄褐色固体として得た。このものは分離精製することなく次の反応に用いた。

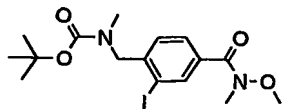
上記混合物 (2.45 g) の THF 溶液 (40 ml) にメチルアミン (38 ml, 2.0 M THF 溶液) を加えて室温にて 1 晩攪拌した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール = 10 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (1.45 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 2.47 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.55 (3H, s), 3.79 (2H, s), 7.40 (1H, d, $J = 8.$

1 Hz), 7.66 (1H, dd, $J=1.5$ Hz, 8.1 Hz), 8.15 (1H, d, $J=1.5$ Hz).

参考例130

tert-ブチル [2-ヨード-4-(メトキシメチルカルバモイル)ベンジル]メチルカルバメート

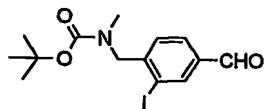


3-ヨード-N-メトキシ-N-メチル-4-メチルアミノメチルベンズアミド (1.45 g) のジクロロメタン溶液 (30 ml) にトリエチルアミン (1.8 ml)、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1.89 g) を加えて室温にて1晩攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタン層を分離抽出し、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (1.10 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (9/2H, s), 1.51 (9/2H, s), 2.87 (3/2H, s), 2.92 (3/2H, s), 3.36 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.42 (2/2H, s), 4.48 (2/2H, s), 7.13 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.67 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.16 (1H, s).

参考例131

tert-ブチル (4-ホルミル-2-ヨードベンジル)メチルカルバメート

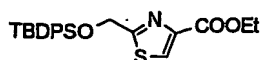


参考例130で得た化合物を利用し、参考例95と同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (9/2H, s), 1.52 (9/2H, s), 2.91 (3/2H, s), 2.95 (3/2H, s), 4.44 (2/2H, s), 4.50 (2/2H, s), 7.26 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.85 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.33 (1H, s), 9.93 (1H, s).

参考例132

エチル 2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)チアゾール-4-カルボキシレート



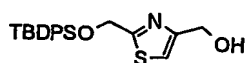
2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)チオアセトアミド (15.0 g) のアセトニトリル溶液 (200 ml) にプロモピルビン酸エチル (8.90 g) を加え、1 晩加熱還流した。反応液を冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、アセトニトリルを留去したのち、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られる残留物そのまま次の反応に用いた。

上記残渣物を DMF (300 ml) に溶解し、0℃にて tert-ブチルクロロジフェニルシラン (14.2 ml)、イミダゾール (3.72 g) を加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、n-ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (14.0) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.13 (9H, s), 1.26 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.40 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 5.01 (2H, s), 7.37–7.47 (6H, m), 7.67 (4H, dd, $J=1.4\text{ Hz}$, 7.9 Hz), 8.16 (1H, s).

参考例 133

[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)チアゾール-4-イル]メタノール

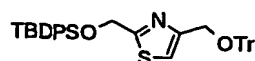


参考例 132 で得た化合物を利用し、参考例 95 と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.24 (9H, s), 4.71 (2H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 4.96 (2H, s), 7.15 (1H, s), 7.37–7.45 (6H, m), 7.68–7.70 (4H, m).

参考例 134

2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-4-トリチルオキシメチルチアゾール

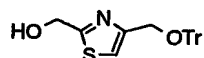


[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)チアゾール-4-イル]メタノール (1.41 g) のジクロロメタン溶液 (30 ml) にトリフェニルメチルクロリド (2.05 g)、トリエチルアミン (1.00 ml) を加えて1晩攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、n-ヘキサン：酢酸エチル=100：3 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (2.07 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 4.94 (2H, s), 5.27 (2H, s), 7.20–7.42 (16H, m), 7.49 (6H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.68 (4H, d, $J=7.1\text{ Hz}$).

参考例 135

(4-トリチルオキシメチルチアゾール-2-イル)メタノール

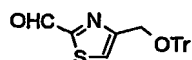


参考例 134 で得た化合物を利用し、実施例 65 と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.30 (2H, s), 4.87 (2H, s), 7.24–7.32 (9H, m), 7.35 (1H, s), 7.50 (6H, d, $J=6.9\text{ Hz}$).

参考例 136

4-トリチルオキシメチルチアゾール-2-カルボキシアルデヒド

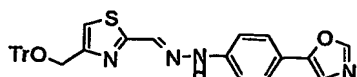


参考例 135 で得た化合物を利用し、参考例 64 と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.45 (2H, s), 7.26–7.39 (9H, m), 7.50 (6H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.80 (1H, s), 9.93 (1H, s).

参考例 137

4-トリチルオキシメチルチアゾール-2-カルボキシアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



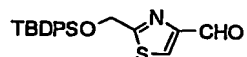
参考例 136 で得た化合物を利用し、実施例 31 と同様の操作を行い、標記化合物を異性体の混合物として得た。

異性体A: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 4.32 (2H, s), 7.16 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.20–7.39 (10H, m), 7.50 (6H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.86 (2H, s), 8.18 (1H, s).

異性体B: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 4.42 (2H, s), 7.20–7.43 (14H, m), 7.55 (6H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 7.85 (2H, s), 7.91 (1H, s), 12.87 (1H, s).

参考例 138

2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)チアゾール-4-カルボキシアルデヒド

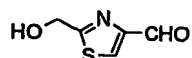


参考例 133 で得た化合物を利用し、参考例 64 と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.14 (9H, s), 5.06 (2H, s), 7.36–7.47 (6H, m), 7.62–7.72 (4H, m), 8.15 (1H, s), 9.94 (1H, s).

参考例 139

2-ヒドロキシメチルチアゾール-4-カルボキシアルデヒド

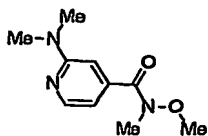


参考例 138 で得た化合物を利用し、実施例 65 と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 5.30 (2H, s), 8.18 (1H, s), 10.00 (1H, s).

参考例 140

2-ジメチルアミノ-N-メトキシ-N-メチル-4-ピリジンカルボキサミド

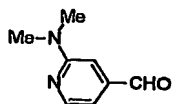


参考例 101 で得た化合物およびジメチルアミンを用い、参考例 102 と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.11 (6H, s), 3.34 (3H, s), 3.69 (3H, s), 6.70 (2H, s), 8.19 (1H, s).

参考例 141

2-ジメチルアミノ-4-ピリジンカルボキシアルデヒド

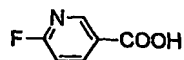


参考例 140 で得た化合物を利用し、参考例 95 と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.15 (6H, s), 6.89 (1H, s), 6.92 (1H, d, $J=4.6$ Hz), 8.36 (1H, d, $J=4.6$ Hz), 9.96 (1H, s).

参考例 142

6-フルオロ-3-ピリジンカルボキシリックアシッド

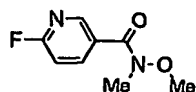


2-フルオロ-5-メチルピリジン (5.0 g) の水溶液 (200 ml) に過マンガン酸カリウム (17.8 g) を加えて室温にて 4 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、原料を減圧留去した。不溶物をろ去後、濃塩酸を加えて酸性とし、クロロホルム-メタノール (10:1) 混合液にて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、標記化合物 (1.54 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.06 (1H, dd, $J=2.9$ Hz, 8.5 Hz), 8.48 (1H, ddd, $J=1.9$ Hz, 2.9 Hz, 8.5 Hz), 8.99 (1H, d, $J=1.9$ Hz).

参考例 143

6-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルニコチンアミド

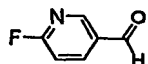


参考例 1 4 2 で得た化合物を利用し、参考例 9 2 と同様の操作を行い、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.40 (3H, s), 3.57 (3H, s), 6.98 (1H, dd, $J=2.2\text{Hz}$, 8.7Hz), 8.19 (1H, ddd, $J=2.2\text{Hz}$, 2.9Hz, 8.7Hz), 8.66 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

参考例 1 4 4

6-フルオロ-3-ピリジンカルボキシアルデヒド

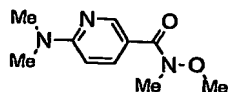


参考例 1 4 3 で得た化合物を利用し、参考例 9 5 と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.11 (1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$, 8.3Hz), 8.32 (1H, dt, $J=2.4\text{Hz}$, 7.6Hz), 8.76 (1H, s), 10.09 (1H, s).

参考例 1 4 5

6-ジメチルアミノ-N-メトキシ-N-メチルニコチンアミド

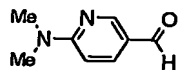


参考例 1 4 3 で得た化合物およびジメチルアミン塩酸塩を用い、参考例 1 0 2 と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.15 (6H, s), 3.35 (3H, s), 3.61 (3H, s), 6.48 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.93 (1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$, 9.1Hz), 8.71 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

参考例 1 4 6

6-ジメチルアミノ-3-ピリジンカルボキシアルデヒド

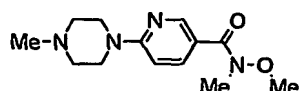


参考例 1 4 5 で得た化合物を利用し、参考例 9 5 と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.21 (6H, s), 6.55 (1H, dd, $J=0.5\text{Hz}$, 9.1Hz), 7.91 (1H, ddd, $J=0.5\text{Hz}$, 2.4Hz, 9.1Hz), 8.55 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 9.76 (1H, s).

参考例 1 4 7

N-メトキシ-N-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ニコチンアミド

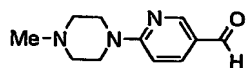


参考例 143 で得た化合物を利用し、参考例 102 と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.35 (3H, s), 2.51 (4H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 3.35 (3H, s), 3.60 (3H, s), 3.67 (4H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 6.60 (1H, d, $J=9.1\text{ Hz}$), 7.94 (1H, dd, $J=2.4\text{ Hz}$, 9.1 Hz), 8.69 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

参考例 148

6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-カルボキシアルデヒド

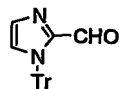


参考例 147 で得た化合物を利用し、参考例 95 と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.35 (3H, s), 2.51 (4H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 3.77 (4H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 6.66 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.91 (1H, dd, $J=2.1\text{ Hz}$, 9.0 Hz), 8.55 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 9.77 (1H, s).

参考例 149

1-トリチル-1H-イミダゾール-2-イルカルボキシアルデヒド

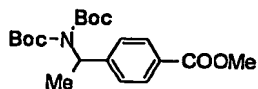


2-イミダゾールカルボキシアルデヒド用い、参考例 134 と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.02 (1H, s), 7.10-7.12 (6H, m), 7.29 (1H, s), 7.32-7.34 (9H, m), 9.22 (1H, s).

参考例 150

N-[2-[2-(4-メトキシカルボニル)フェニル]エチル]ジ-tert-ブチルイミノジカルボキシレート

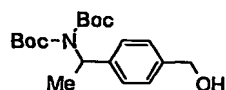


メチル 4- (1-ヒドロキシエチル) ベンゾエート (1.00 g) の THF 溶液 (20 ml) に ジ-tert-ブチルイミノジカルボキシレート (1.33 g)、トリフェニルホスフィン (1.60 g) を加え、攪拌した。混合液にジイソプロピル アザジカルボキシレート (1.20 ml) を滴下し、室温にて1晩攪拌した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=20：1 溶出部より得た分画より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (1.51 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (18H, s), 1.72 (3H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 3.91 (3H, s), 5.55 (1H, q, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.41 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.99 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$).

参考例 151

N- {2- [2- (4-ヒドロキシメチル) フェニル] エチル} ジ-tert-ブチルイミノジカルボキシレート

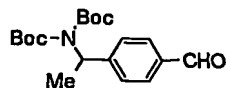


参考例 150 で得た化合物を利用し、参考例 95 と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.38 (18H, s), 1.69 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.65 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 5.49 (1H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.30 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.31 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

参考例 152

N- {2- [2- (4-ホルミル) フェニル] エチル} ジ-tert-ブチルイミノジカルボキシレート



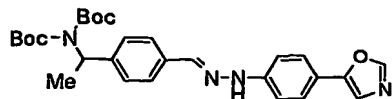
参考例 151 で得た化合物を利用し、参考例 64 と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (18H, s), 1.74 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 5.56 (1H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.51 (2H,

d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.85 (2H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 10.00 (1H, s).

参考例 153

N-[1-(4-{N-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニル]ヒドラゾノメチル}フェニル)-1-エチル]ジ-tert-ブチルイミノジカルボキシレート

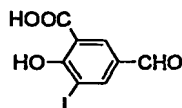


参考例 152 で得た化合物を利用し、実施例 31 と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.38 (18H, s), 1.71 (3H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 5.53 (1H, q, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 7.15 (2H, d, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 7.21 (1H, d, $J = 1.0 \text{ Hz}$), 7.36 (2H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.58 (2H, dd, $J = 1.0 \text{ Hz}$, 7.6 Hz), 7.60 (2H, d, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 7.67 (1H, s), 8.85 (1H, d, $J = 1.0 \text{ Hz}$).

参考例 154

5-ホルミル-2-ヒドロキシ-3-ヨード安息香酸

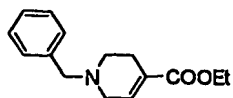


メチル 5-ホルミル-2-ヒドロキシ-3-ヨードベンゾエート (340 mg) のメタノール/THF 混合溶液 (5 ml, 1:1) に 0°C にて 1 規定水酸化ナトリウム (4 ml) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去して得られる残渣物に 1 規定塩酸を加えて酸性とし、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して標記化合物 (324 mg) を黄褐色粉状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.32 (1H, s), 8.40 (1H, s), 9.79 (1H, s).

参考例 155

エチル 1-ベンジル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-カルボキシレート

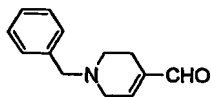


イソニコチン酸エチルエステル (2.0 g) のエタノール溶液 (5 ml) に臭化ベンジル (2.0 ml) を加え、80℃にて1時間加熱撹拌した。反応液を室温まで冷却後、n-ヘキサンを加えて室温にて1時間撹拌した。生じた結晶をろ取後、エタノール (80 ml) に溶解した。0℃にて水素化ホウ素ナトリウム (543 mg) を少量ずつ加え、同温にて30分間撹拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄した。抽出液を硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=10：3溶出部より得た分画より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (2.31 g) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 2.39–2.44 (2H, m), 2.61 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 3.13 (2H, q, $J=2.9$ Hz), 3.61 (2H, s), 4.19 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 6.86–6.88 (1H, m), 7.25–7.35 (5H, m).

参考例156

1-ベンジル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-カルボキシアルデヒド



エチル 1-ベンジル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-カルボキシレート (2.0 g) の THF 溶液 (40 ml) に-78℃にてジイソブチル水素化アルミニウム (25.7 ml, 0.93 Mヘキサン溶液) を滴下し、同温にて2時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (7.7 ml)、ジエチルエーテルを滴下し、室温にて30分間撹拌した。反応液に硫酸マグネシウムを加え、更に30分間撹拌した。生じた沈殿物をセライトろ過にてろ去後、母液を濃縮して得られる残渣物を分離精製することなく、次の反応に用いた。

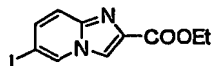
上記残渣物をクロロホルム (40 ml) に溶解し、二酸化マンガン (2.0 g) を加えて3時間加熱還流した。沈殿物をろ去後、母液を濃縮して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=10：3溶出部より得た分画より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (635 mg) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.33–2.36 (2H, m), 2.60 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 3.22–3.26 (2H, m), 3.63 (2

H, s), 6.69–6.70 (1H, m), 7.23–7.38 (5H, m), 9.45 (1H, s).

参考例 157

エチル 6-ヨードイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキシレート

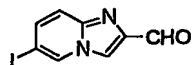


2-アミノ-5-ヨードピリジン (2.38 g) のアセトニトリル溶液 (60 ml) にプロモピルビン酸エチルエステル (1.4 ml) を加え、1 晩加熱還流した。反応液を冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、アセトニトリルを留去したのち、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、n-ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 3 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (1.74 g) を白色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 4.46 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J=1.5$ Hz, 9.5 Hz), 7.48 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 8.17 (1H, s), 8.39 (1H, s).

参考例 158

6-ヨードイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキシアルデヒド

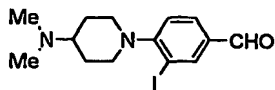


参考例 157 で得た化合物を利用し、参考例 95 と同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.52 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.56 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 8.54 (1H, s), 9.03 (1H, d, $J=1.0$ Hz), 10.04 (1H, d, $J=1.0$ Hz).

参考例 159

4-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-3-ヨードベンズアルデヒド

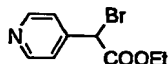


参考例 126 で得た化合物および 4-ジメチルアミノピペリジンを用い、参考例 127 と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.75–1.84 (2H, m), 1.95–2.02 (2H, m), 2.36 (6H, s), 2.73 (2H, t, $J=11.8\text{ Hz}$), 3.47–3.52 (3H, m), 7.06 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.80 (1H, dd, $J=1.7\text{ Hz}$, 8.3 Hz), 8.32 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 9.82 (1H, s).

参考例160

エチル プロモピリジン-4-イル酢酸

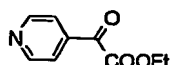


エチル 4-ピリジル酢酸 (5.0 g) を約30% HBr 酢酸溶液 (40 ml) に溶解し、室温にて臭素 (1.72 ml) を滴下し30分攪拌した。減圧濃縮後、酢酸エチル (500 ml) で希釈し飽和重曹水 (200 ml) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。1N塩酸-エタノール溶液 (30 ml) を加えて減圧濃縮した残渣に酢酸エチルを加えて得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄して、標記化合物 (7.68 g) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.18 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.21 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 6.27 (1H, s), 7.98 (2H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 8.89 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$).

参考例161

エチル オキシピリジン-4-イル酢酸

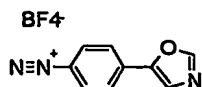


エチル プロモピリジン-4-イル酢酸 (7.66 g) をアセトニトリル (250 ml) に溶解し、室温にてアジ化ナトリウム (3.91 g) の水溶液 (60 ml) を滴下した。12時間攪拌後アセトニトリルを留去した後、硫酸銅 (II) 五水和物 (500 mg) を加え室温にて1時間攪拌した。反応系に酢酸エチル (300 ml) を加えた後、有機層を水 (150 ml) で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。1N塩酸-エタノール (60 ml) を加えて減圧濃縮し、生じた固形物をジエチルエーテルで洗浄して、標記化合物 (1.97 g) を淡紅色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.11 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.07 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 8.04 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.88 (2H, d, $J=5.4\text{ Hz}$).

参考例162

4- (オキサゾール-5-イル) ベンゼンジアゾニウム テトラフルオロボレート

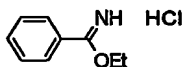


4- (オキサゾール-5-イル) フェニルアミン (1.0 g) を水 (6 ml)、濃塩酸 (2 ml) に溶解し、0℃にて亜硝酸ナトリウム (474 mg) の水溶液 (1 ml) を30分かけて滴下した。同温で1時間攪拌した後、ホウフッ化ナトリウム (2.74 g) を加えさらに1時間攪拌した。生じた不溶物をろ取し、水、エタノール、ジエチルエーテルで洗浄して、標記化合物 (47.6 mg) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.25 (1H, s), 8.28 (2H, d, $J=9.3$ Hz), 8.72 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 8.77 (1H, s).

参考例163

エチル ベンズイミデート 塩酸塩

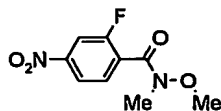


ベンズニトリル (20.0 g) を約8N塩酸/エタノール (50 ml) に溶解し、0℃にて3時間攪拌した。冷蔵庫 (5℃) にて2日間静置してジエチルエーテル (30 ml) を加え、析出した結晶をろ取しジエチルエーテルで洗浄して、標記化合物 (31.0 g) を無色プリズム状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.46 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 4.66 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 7.62 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.79 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 8.15 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 12.02 (2H, br s).

参考例164

2-フルオロ-N-メトキシ-N-メチル-4-ニトロベンズアミド

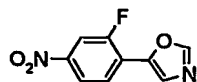


2-フルオロ-4-ニトロ安息香酸を用い、参考例92と同様の操作を行い、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 3.40 (3H, s), 3.54 (3H, s), 7.63 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 8.00 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.10 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

参考例 165

5-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル) オキサゾール



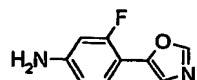
2-フルオロ-N-メトキシ-N-メチル-4-ニトロベンズアミド (3.66 g) の THF 溶液 (60 ml) に -78°C にてジイソブチル水素化アルミニウム (43.0 ml, 0.93 M ヘキサン溶液) を滴下し、同温にて 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (22 ml) を滴下後、室温にて 30 分攪拌し、硫酸マグネシウム、ジエチルエーテルを加えて更に 30 分攪拌した。セライトろ過後、溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣物をそのまま次の反応に用いた。

上記残渣物 (2.73 g) と p-トルエンスルホニルメチルイソシアニド (3.47 g) のメタノール溶液 (60 ml) に炭酸カリウム (2.45 g) を加え、3 時間加熱還流した。反応液を冷却後、溶媒を留去して得られる残渣物を n-ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (1.89 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.73 (1H, d, $J=4.1\text{ Hz}$), 7.97 (1H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 8.07 (1H, dd, $J=2.2\text{ Hz}$, 10.1 Hz), 8.08 (1H, s), 8.16 (1H, ddd, $J=0.5\text{ Hz}$, 2.2 Hz, 10.1 Hz).

参考例 166

3-フルオロ-4-(オキサゾール-5-イル) アニリン

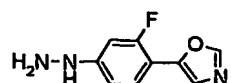


参考例 165 で得た化合物を利用し、参考例 85 と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.93 (2H, br s), 6.45 (1H, dd, $J=2.2\text{ Hz}$, 12.5 Hz), 6.51 (1H, dd, $J=2.2\text{ Hz}$, 8.3 Hz), 7.28 (1H, d, $J=3.7\text{ Hz}$), 7.51 (1H, t, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s).

参考例 167

3-フルオロ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン

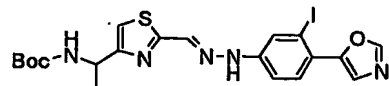


参考例166で得た化合物を利用し、参考例86と同様の操作を行い、標記化合物を赤色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 4.18 (2H, s), 6.64 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, 8.8Hz), 6.67 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 7.42 (1H, br s), 7.45 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.34 (1H, s).

参考例168

tert-ブチル 1-{2-[3-ヨード-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノメチル]チアゾール-4-イル}エチルカルバメート

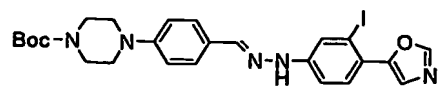


3-ヨード-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (200mg) のエタノール溶液 (5ml) に tert-ブチル 1-(2-ホルミルチアゾール-4-イル)エチル]カルバメート (170mg) を加え、1晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物にジエチルエーテルを加え、生じた粉状物をろ取、ジエチルエーテルにて洗浄、乾燥して標記化合物 (278mg) を異性体の混合物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.38 (9H, s), 1.48 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 4.70-4.78 (0.5H, m), 4.87-4.99 (0.5H, m), 7.15 (0.5H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.27 (0.5H, s), 7.32 (0.5H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.38-7.63 (4H, m), 7.67 (0.5H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.95 (0.5H, s), 8.05 (0.5H, s), 8.45 (0.5H, s), 8.47 (0.5H, s), 11.16 (0.5H, s), 13.08 (0.5H, s).

参考例169

tert-ブチル 4-{4-[3-ヨード-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノメチル]フェニル}ピペラジーン-1-カルバキシレート

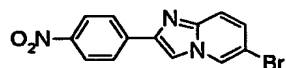


参考例 78 および参考例 86 で得た化合物を利用し、参考例 168 と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 3.19 (4H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 3.47 (4H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 6.98 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.11 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.50 (1H, s), 7.54 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.64 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.42 (1H, s), 10.44 (1H, s).

参考例 170

6-ブロモ-2-(4-ニトロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

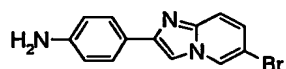


2-アミノ-5-ブロモピリジンを用い、参考例 46 と同様の操作を行い、標記化合物を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.43 (1H, dd, $J=6.8\text{ Hz}$, 2.0 Hz), 7.62 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$), 8.22 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.31 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.59 (1H, s), 8.93 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$).

参考例 171

4-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルアミン

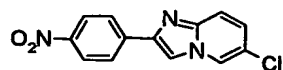


6-ブロモ-2-(4-ニトロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (5.2 g) の THF (300 ml) 溶液に塩化スズ二水和物 (18.5 g) を加え攪拌下、1 時間加熱還流した。冷却後、減圧下濃縮し、残渣にアンモニア水 (28%) およびクロロホルム：メタノール = 10 : 1 を加えた後混合物をセライト濾過した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下、留去することにより析出した結晶を乾燥し、標記化合物 (2.81 g) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 5.28 (2H, s), 6.61 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.27 (1H, dd, $J=9.5\text{ Hz}$, 1.2 Hz), 7.48 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 7.62 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.11 (1H, s), 8.80 (1H, s).

参考例 172

6-クロロ-2-(4-ニトロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

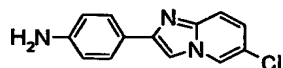


2-アミノ-5-クロロピリジン用い、参考例46と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.35 (1H, dd, $J=9.6\text{ Hz}$, 2.1 Hz), 7.67 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$), 8.22 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.30 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.59 (1H, s), 8.86 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$).

参考例173

4-(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルアミン

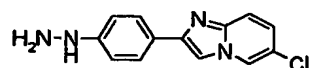


参考例172で得た化合物を利用し、参考例171と同様の操作を行い、標記化合物を黄褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 5.26 (2H, br s), 6.60 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J=9.5\text{ Hz}$, 2.2 Hz), 7.52 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.08 (1H, s), 8.72 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$).

参考例174

4-(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルヒドラジン

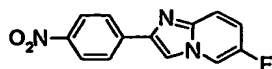


参考例173で得た化合物を利用し、参考例86と同様の操作を行い、標記化合物を灰色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.21 (2H, br s), 6.82 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.91 (1H, br s), 7.20 (1H, dd, $J=9.4\text{ Hz}$, 2.1 Hz), 7.53 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 7.69 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.12 (1H, s), 8.72 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$).

参考例175

6-フルオロ-2-(4-ニトロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

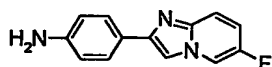


2-アミノ-5-フルオロピリジンを用い、参考例46と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 7.39 (1H, dd, $J=10.0\text{Hz}$, 5.6Hz), 7.70 (1H, dd, $J=10.0\text{Hz}$, 5.4Hz), 8.22 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.29 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.62 (1H, s), 8.81 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$).

参考例176

4-(6-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルアミン

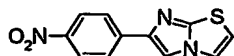


参考例175で得た化合物を利用し、参考例171と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 5.24 (2H, s), 6.59 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.22 (1H, t, $J=9.6\text{Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J=5.2\text{Hz}$, 9.8Hz), 7.60 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.10 (1H, s), 8.67 (1H, br s).

参考例177

6-(4-ニトロフェニル)イミダゾ[2,1-b]チアゾール

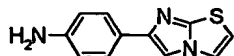


2-アミノチアゾールを用い、参考例46と同様の操作を行い、標記化合物を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 7.35 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 8.10 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.26 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.51 (1H, s).

参考例178

4-(イミダゾ[2,1-b]チアゾール-6-イル)フェニルアミン



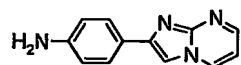
6-(4-ニトロフェニル)イミダゾ[2,1-b]チアゾール (0.40g)、5% Pd-C (0.4g) および濃塩酸 (2.0ml) をDMF (150ml) -メタノール (50ml) 中に加え、23時間常圧接触還元を行った。触媒を濾去し、濾液

を減圧濃縮して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、クロロホルム：メタノール＝20：1溶出部より得た分画を減圧濃縮後、乾燥し、標記化合物（0.18 g）を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 5.12 (2H, s), 6.57 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 7.48 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.86 (1H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 7.91 (1H, s).

参考例 179

4- (イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-イル) フェニルアミン



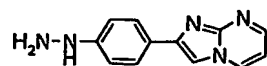
2-ブromo-1- (4-ニトロフェニル) エタノン (10.3 g) および 2-アミノピリミジン (4.0 g) のアセトン溶液 (250 ml) を 70℃ にて 3 時間加熱還流した。溶媒を留去した後、メタノール (200 ml) を加え 70℃ にて 14 時間加熱還流した。減圧濃縮後、飽和重曹水を加えて生じた固形物をろ取し、水、エタノール、酢酸エチル、ジエチルエーテルの順に洗浄し、黄色固体を得た。

上記固体の THF 懸濁液 (300 ml) に塩化スズ二水和物 (28.5 g) を加え、70℃ にて 4 時間加熱還流した。溶媒を留去して飽和重曹水を加えてアルカリ性にシセライトろ過しクロロホルム：メタノール＝5：1 で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮し得られた固形物をジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物 (3.23 g) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 5.31 (2H, br s), 6.62 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 6.96 (1H, dd, $J=6.8\text{ Hz}$, 4.2 Hz), 7.66 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.08 (1H, s), 8.41 (1H, dd, $J=4.1\text{ Hz}$, 2.0 Hz), 8.86 (1H, dd, $J=6.6\text{ Hz}$, 2.0 Hz).

参考例 180

4- (イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-イル) フェニルヒドラジン

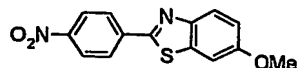


参考例 179 で得た化合物を利用し、参考例 86 と同様の操作を行い、標記化合物を黄褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.87 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.98 (1H, dd, $J=6.6\text{Hz}$, 4.2Hz), 7.23 (1H, br s), 7.33 (2H, br s), 7.76 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.15 (1H, s), 8.43 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.89 (1H, dd, $J=6.6\text{Hz}$, 2.0Hz).

参考例181

2-(4-ニトロフェニル)-6-メトキシベンズチアゾール



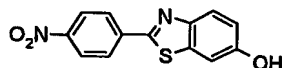
2-アミノ-6-メトキシベンズチアゾール (18.4g) の50wt%水酸化カリウム溶液 (200ml) を100℃にて16時間加熱還流した。反応液を0℃に冷却した後、酢酸を加えて酸性とし、生じた結晶をろ取した。結晶を水およびエタノールで洗浄し、黄褐色固体 (12.4g) を得た。

上記固体および4-ニトロベンズアルデヒド (12.1g) のエタノール溶液 (200ml) を80℃にて18時間加熱還流した。生じた固形物をエタノール、水および酢酸エチルで洗浄し、標記化合物 (14.0) を黄褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.74 (3H, s), 6.76 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 2.7Hz), 7.19 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.14 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.34 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.60 (1H, s).

参考例182

2-(4-ニトロフェニル)-6-ヒドロキシベンズチアゾール

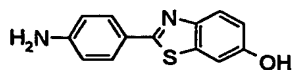


2-(4-ニトロフェニル)-6-メトキシベンズチアゾール (7.8g) をジクロロメタン (200ml) に溶解し、-78℃にて1Mトリプロモボラン-ジクロロメタン溶液 (54ml) を滴下した後、一晩かけて反応温度を室温まで戻し、都合15時間攪拌した。メタノールでクエンチ後20wt%水酸化カリウム水溶液 (500ml) を加え有機層を除いた後、濃塩酸を加えて水層を酸性にし、クロロホルム：メタノール=4：1 (500ml) で2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を留去し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=3：1～1：1) に付し、標記化合物 (4.21g) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.05 (1H, dd, $J=8.8$ Hz, 1.2Hz), 7.47 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.93 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.24 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 8.35 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 10.10 (1H, br s).

参考例183

4-(6-ヒドロキシベンズチアゾール-2-イル) フェニルアミン

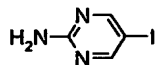


参考例182で得た化合物を利用し、参考例9と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 5.75 (2H, d, $J=6.1$ Hz), 6.63 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 6.89 (1H, dd, $J=8.9$ Hz, 2.3Hz), 7.30 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.64 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.67 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 9.68 (1H, br s).

参考例184

2-アミノ-5-ヨードピリミジン

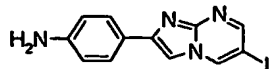


2-アミノピリミジン (19g) の酢酸 (200ml)、硫酸 (2.5ml) および水 (30ml) の懸濁液に、ヨウ素 (21.7g) およびオルト過よう素酸 (6.5g) を加え90℃にて20時間攪拌した。反応液に10%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (300ml) を加え、ジクロロメタン (300ml) で2回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥して得られる固形物を水にて再結晶し、標記化合物 (4.1g,) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.82 (2H, s), 8.34 (2H, s).

参考例185

4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル) フェニルアミン



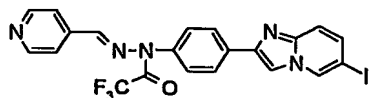
2-アミノ-5-ヨードピリミジン (1.51g) および2-ブロモ-1-(4-ニトロフェニル) エタノン (1.67g) のTHF (50ml) 懸濁液を3日間加熱還流

した。溶媒を留去して得られた固形物を飽和重曹水および水で洗浄し、黄色固体（1.31 g）を得た。

上記固体および塩化スズ二水和物（2.02 g）のTHF懸濁溶液（50 ml）を5時間加熱還流した。溶媒を留去した後飽和重曹水（300 ml）を加え、クロロホルム：メタノール＝5：1（300 ml）にて2回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去してフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）に付し、標記化合物（475 mg）を黄色固体として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, DMSO- d_6 ） δ ：5.34（2H, d, $J=7.6$ Hz）, 6.61（2H, d, $J=8.5$ Hz）, 7.65（2H, d, $J=8.5$ Hz）, 7.99（1H, s）, 8.48（1H, d, $J=2.2$ Hz）, 9.22（1H, d, $J=2.2$ Hz）.

参考例186

トリフルオロ酢酸 N-[4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニル]-N'-ピリジン-4-イルメチレンヒドラジド

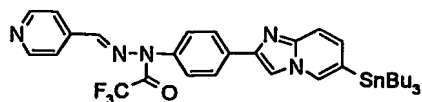


4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルヒドラゾン（132 mg）のTHF懸濁溶液（8 ml）に、0℃にてトリフルオロ酢酸無水物（105 ml）を加え2時間攪拌した。少量のメタノールを加えた後溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチル（60 ml）で希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水（各30 ml）にて洗浄して有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去してフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：アセトン＝2：1）に付し、標記化合物（108 mg）を赤褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, DMSO- d_6 ） δ ：7.47（2H, s）, 7.54（2H, d, $J=8.0$ Hz）, 7.64（2H, d, $J=5.4$ Hz）, 7.67（1H, s）, 8.21（2H, d, $J=8.1$ Hz）, 8.46（1H, s）, 8.65（2H, d, $J=3.9$ Hz）, 8.95（1H, s）.

参考例187

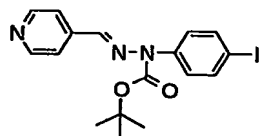
トリフルオロ酢酸 N-[4-(6-トリブチルスタニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニル]-N'-ピリジン-4-イルメチレンヒドラジド



トリフルオロ酢酸 N -[4-(6-ヨードイミダゾ[1, 2- a]ピリジン-2-イル)フェニル]- N' -ピリジン-4-イルメチレンヒドラジド (101 mg) の1, 4-ジオキサン溶液 (10 ml) に、ヘキサブチルジチン (382 ml) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (43.5 mg) を加え、100℃にて2時間攪拌した。溶媒を留去してフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: アセトン=2:1) に付し、標記化合物 (27.3 mg) を黄色オイルとして得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.90-0.94 (9H, m), 1.12-1.16 (6H, m), 1.31-1.41 (6H, m), 1.53-1.62 (6H, m), 7.24-7.35 (3H, m), 7.43 (1H, s), 7.48 (2H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.92 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.19 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.68 (2H, d, $J=6.1\text{ Hz}$).

参考例188

$tert$ -ブチル N -(4-ヨードフェニル)- N' -ピリジン-4-イルメチレンヒドラジンカルボキシレート

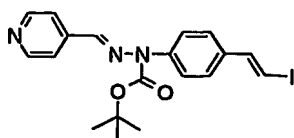


4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-ヨードフェニルヒドラゾン (3.27 g) のTHF溶液 (60 ml) に0℃にてジメチルアミノピリジン (2.47 g)、(Boc) $_2$ O (4.42 g) を加えて1晩攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣物を n -ヘキサン: 酢酸エチル=10:2 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (4.0 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 7.12 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.29 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 7.92 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.58 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$).

参考例189

$tert$ -ブチル N -[4-(2-ヨードビニル)フェニル]- N' -ピリジン-4-イルメチレンヒドラジンカルボキシレート



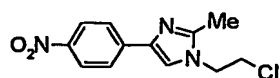
tert-ブチル N-(4-ヨードフェニル)-N'-ピリジン-4-イルメチレンヒドラジンカルボキシレート (300 mg) のトルエン溶液 (5 ml) に (E)-1,2-ビストリブチルスタニルエチレン (515 mg) と触媒量の ジクロロビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) を加え、1 時間加熱還流した。触媒をろ去後、母液を濃縮して得られる残渣物を分離精製することなく、そのまま次の反応に用いた。

上記残渣物をジクロロメタン (7 ml) に溶解し、ヨウ素 (270 mg) を加えて室温にて 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタン層を抽出した。抽出液を 0.1 mol/l チオ硫酸ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (173 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 6.99 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 7.16 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.17 (1H, s), 7.45 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.46 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 7.50 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.58 (2H, d, $J=8.3$ Hz).

参考例 190

1-(2-クロロエチル)-2-メチル-4-(4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾール



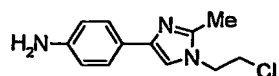
2-ブロモ-1-(4-ニトロフェニル)エタノン (6.0 g) を THF (50 ml) に溶解し、室温にて 2-メチルオキサゾリン (2.07 ml) を加え 20 時間攪拌した。7N アンモニア/メタノール溶液 (10.5 ml) を加え、8 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル (300 ml) で希釈し、飽和食塩水 (150 ml) で 2 回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮しフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に付し、不純物を除いた後、生成物をジクロロメタン (100 ml) 懸濁液とし、氷冷下チオニルクロライド (1.19 ml) を滴下した。室温にて 1 週間攪拌した後、反応液を濃縮し、酢酸エチル (30

0 ml) を加え飽和重曹水、飽和食塩水 (各 150 ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) に付し、標記化合物 (1.25 g) を赤褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.50 (3H, s), 3.80 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 4.26 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 7.35 (1H, s), 7.87 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.22 (2H, d, $J=9.0$ Hz) .

参考例 191

4-[1-(2-クロロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル]フェニルアミン

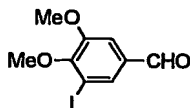


参考例 190 で得た化合物を利用し、参考例 9 と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.45 (3H, s), 3.65 (2H, br s), 3.74 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 4.18 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 6.69 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.01 (1H, s), 7.53 (2H, d, $J=8.0$ Hz) .

参考例 192

3-ヨード-4, 5-ジメトキシベンズアルデヒド

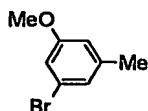


5-ヨードバニリン (2.0 g) をアセトン (50 ml) に溶解し、硫酸ジメチル (0.82 ml) および炭酸カリウム (1.49 g) を加え 60℃ にて 4 時間攪拌した。減圧濃縮にて大部分のアセトンを留去した後、酢酸エチル (200 ml) で希釈して水 (100 ml) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) に付し、標記化合物 (1.65 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.93 (6H, s), 7.41 (1H, s), 7.85 (1H, s), 9.83 (1H, s) .

参考例 193

3-メトキシ-5-メチルプロモベンゼン



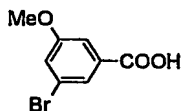
2-メトキシ-6-メチルアニリン (10 g) をメタノール (60 ml) および酢酸 (20 ml) に溶解し、室温にて臭素 (1.64 ml) を滴下し1時間攪拌した。溶媒を留去して赤色油状物として残渣を得た。

上記残渣を酢酸 (70 ml)、水 (30 ml)、濃塩酸 (8 ml) に溶解し、0℃にて亜硝酸ナトリウム (5.05 g) の水溶液 (20 ml) を滴下した。同温のまま30分攪拌した後、50%ホスフィン酸水溶液 (80 ml) を加え、室温にて3日間攪拌した。酢酸エチル (300 ml) にて抽出し無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去しフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=60:1) に付し、標記化合物 (3.92 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.29 (3H, s), 3.77 (3H, s), 6.63 (1H, s), 6.85 (1H, s), 6.92 (1H, s).

参考例 194

3-ブロモ-5-メトキシ安息香酸

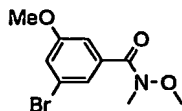


3-メトキシ-5-メチルプロモベンゼン (3.65 g) をピリジン (5 ml) および水 (10 ml) に溶解し、70℃にて過マンガン酸カリウム (8.61 g) を加え3日間激しく攪拌した。熱水 (100 ml) を加え室温にて2時間攪拌した後、セライトろ過しメタノールで不溶物を洗浄した。酢酸エチル (200 ml) を加え不純物を有機層に抽出し、水層を減圧濃縮して得られた留分をジエチルエーテルで結晶化し、標記化合物 (3.48 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.73 (3H, s), 6.98 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.51 (1H, s).

参考例 195

3-ブロモ-5, N-ジメトキシ-N-メチルベンズアミド

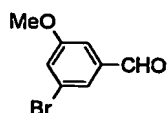


参考例 194 で得た化合物を利用し、参考例 92 と同様の操作を行い、標記化合物を無色透明油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.35 (3H, s), 3.57 (3H, s), 3.82 (3H, s), 7.13 (2H, s), 7.38 (1H, s).

参考例 196

3-ブロモ-5-メトキシベンズアルデヒド

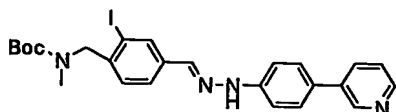


参考例 195 で得た化合物を利用し、参考例 95 と同様の操作を行い、標記化合物を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.87 (3H, s), 7.31 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.58 (1H, s), 9.91 (1H, s).

参考例 197

tert-ブチル {2-ヨード-4-[4-(ピリジン-3-イル)フェニルヒドラゾノメチル]ベンジル}メチルカルバメート

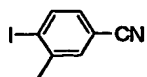


4-(ピリジン-3-イル)フェニルヒドラジン (120mg) のエタノール溶液 (30ml) に tert-ブチル N-(4-ホルミル-2-ヨードベンジル)-N-メチルカルバメート (244mg) を加え、1時間加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、ジクロロメタン:メタノール=20:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (315mg) を褐色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.43, 1.52 (9H, s), 2.87, 2.92 (3H, s), 4.42, 4.49 (2H, s), 7.12 (1H, m), 7.22 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.34 (1H, m), 7.53 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.61 (2H, dd, $J=8.1\text{Hz}$, 1.5Hz), 7.86 (1H, m), 7.91 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.53 (1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 8.84 (1H, s).

参考例 198

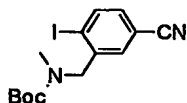
4-ヨード-3-メチルベンズニトリル



4-アミノ-3-メチルベンゾニトリル (2.0 g) の水溶液 (20 ml) に亜硝酸ナトリウム (1.25 g) の水溶液 (5 ml) を氷冷下加えた。続いてヨウ化カリウム (3.77 g) の水溶液 (5 ml) を加えて室温にて2時間攪拌後、75℃に加温して1時間攪拌した。反応終了後、氷冷下亜硫酸水素ナトリウムを加え、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム、飽和炭酸水素ナトリウム、水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、n-ヘキサン：酢酸エチル=10：3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (2.22 g) を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.46 (3H, s), 7.13 (1H, dd, J=1.5 Hz, 8.1 Hz), 7.48 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.92 (1H, d, J=8.1 Hz)。

参考例 199

tert-ブチル (5-シアノ-2-ヨードベンジル) メチルカルバメート



4-ヨード-3-メチルベンゾニトリル (2.22 g) の四塩化炭素溶液 (40 ml) にN-ブロモコハク酸イミド (1.95 g)、触媒量のAIBNを加え、3日間加熱還流した。析出物をセライトろ過し、母液を減圧濃縮して得られた濃縮残渣を分離精製することなくそのまま次の反応に用いた。

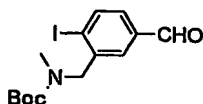
上記残渣物 (2.36 g) のTHF溶液 (10 ml) にメチルアミン (20 ml, 2.0 M THF溶液) を加えて室温にて1晩攪拌した。溶媒を留去して得られる残渣物のジクロロメタン溶液 (10 ml) にトリエチルアミン (2.0 ml)、(Boc)₂O (3.0 g) を加え、室温にて1晩攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタン層を分離抽出し、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=10：3溶出部より得た分画を減圧濃縮、標記化合物 (368 mg) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.42 (9/2H, s), 1.44 (9/2H, s), 2.92 (3H, br s), 4.44 (2H, br s), 7.

2.4 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.33 (1H, s), 7.97 (1H, d, $J=8.1$ Hz).

参考例 200

tert-ブチル (5-ホルミル-2-ヨードベンジル) メチルカルバメート

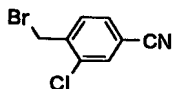


参考例 199 で得た化合物を利用し、参考例 95 と同様の操作を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (9/2H, s), 1.53 (9/2H, s), 2.93 (3H, s), 4.47 (2/2H, s), 4.50 (2/2H, s), 7.47 (1H, br s), 7.56 (1H, s), 8.04 (1H, s), 10.02 (1H, s).

参考例 201

4-ブロモメチル-3-クロロベンズニトリル

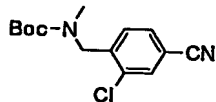


3-クロロ-4-メチルベンズニトリルを用い、参考例 93 と同様の操作を行い、標記化合物を黄褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.57 (2H, s), 7.56 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.56 (1H, s), 7.68 (1H, d, $J=1.7$ Hz).

参考例 202

tert-ブチル (2-クロロ-4-シアノベンジル) メチルカルバメート



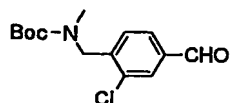
4-ブロモメチル-3-クロロベンズニトリル (1.09 g) の THF 溶液 (20 ml) にメチルアミン (11 ml, 2.0 M THF 溶液) を加えて室温にて 1 晩攪拌した。溶媒を留去して得られる残渣物のジクロロメタン溶液 (10 ml) にトリエチルアミン (2.9 ml)、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (3.0 g) を加えて室温にて 1 晩攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタン層を分離抽出し、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフ

イーに付し、*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝10：3 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（1.90 g）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (9/2H, s), 1.46 (9/2H, s), 2.83 (3/2H, s), 2.86 (3/2H, s), 4.47 (2/2H, s), 4.51 (2/2H, s), 7.23 (1H, br s), 7.49 (1H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.59 (1H, s).

参考例 203

tert-ブチル (2-クロロ-4-ホルミルベンジル) メチルカルバメート

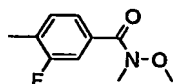


参考例 202 で得た化合物を利用し、参考例 95 と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (9/2H, s), 1.51 (9/2H, s), 2.90 (3/2H, s), 2.95 (3/2H, s), 4.57 (2/2H, s), 4.62 (2/2H, s), 7.36 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.88 (1H, s), 9.97 (1H, s).

参考例 204

3-フルオロ-N-メトキシ-4, N-ジメチルベンズアミド

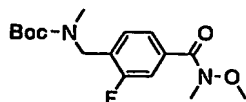


3-フルオロ-4-メチル安息香酸を用い、参考例 92 と同様の操作を行い、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.31 (3H, s), 3.53 (3H, s), 3.56 (3H, s), 7.21 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.39 (2H, t, $J=7.8\text{ Hz}$).

参考例 205

tert-ブチル [2-フルオロ-4-(N-メトキシ-N-メチルカルバモイル)ベンジル] メチルカルバメート



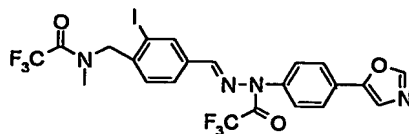
3-フルオロ-N-メトキシ-4, N-ジメチルベンズアミド (4.0 g) の四塩化炭素溶液 (80 ml) に N-ブromoこはく酸イミド (3.64 g)、触媒量の AIBN を加え、3 時間加熱還流した。析出物をセライトろ過し、母液を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 3 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、原料とブrom体の混合物 (1.44 g) を無色油状物として得た。このものは更に分離することなく次の反応に用いた。

上記混合物 (1.40 g) の THF 溶液 (20 ml) にメチルアミン (12.6 ml, 2.0 M THF 溶液) を加えて室温にて 1 晩攪拌した。溶媒を留去して得られる残渣物のジクロロメタン溶液 (10 ml) にトリエチルアミン (506 μ l)、(Boc)₂O (530 mg) を加えて室温にて 1 晩攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタン層を分離抽出し、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (374 mg) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.43 (9/2H, s), 1.46 (9/2H, s), 2.84 (3/2H, s), 2.88 (3/2H, s), 3.34 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.48 (2/2H, s), 4.50 (2/2H, s), 6.64 (1H, br s), 6.75 (1/2H, s), 6.77 (1/2H, s), 7.83 (1H, d, J = 7.3 Hz).

参考例 206

2, 2, 2-トリフルオロ-N- {2-ヨード-4- [4- (オキサゾール-5-イル) フェニル-2, 2, 2-トリフルオロアセチルヒドラゾノメチル] ベンジル} -N-メチルアセタミド



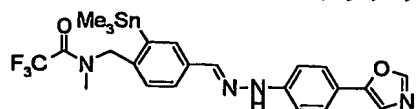
3-ヨード-4- (N-メチルアミノメチル) ベンズアルデヒド 4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾン (71.7 mg) の THF 溶液 (8 ml) に、0℃にてトリフルオロ酢酸無水物 (57.7 ml) を加え室温にて 1 時間攪拌した。少量のメタノールを加えた後溶媒を留去した。得られた残渣をクロロホルム：メタノール = 9 : 1 (60 ml) で希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水 (各 30 ml) にて洗浄して有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去してフラッシュシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー（クロロホルム：メタノール＝４０：１）に付し、標記化合物（８８．４ mg）を黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ （４００MHz， CDCl_3 ） δ ：３．０２（０．９H，s），３．１１（２．１H，s），４．６７（０．７H，s），４．７４（１．３H，s），７．１１－７．１８（３H，m），７．５９（４H，m），７．８７（２H，m），８．１９（１H，d， $J=7.3\text{ Hz}$ ）。

参考例２０７

２，２，２－トリフルオロ－*N*－メチル－*N*－〔４－〔４－（オキサゾール－５－イル）フェニルヒドラゾノメチル〕－２－トリメチルスタニルベンジル〕アセタミド

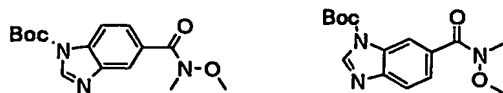


２，２，２－トリフルオロ－*N*－〔２－ヨード－４－〔４－（オキサゾール－５－イル）フェニル－２，２，２－トリフルオロアセチルヒドラゾノメチル〕ベンジル〕－*N*－メチルアセタミド（４５．２mg）のジオキサン溶液（５ml）に、ヘキサメチルジチン（９４．９mg）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（１６．７mg）を加え、アルゴン雰囲気下９０℃にて１．５時間加熱還流した。溶媒を留去した後、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：アセトン＝４：１～２：１）に付し、標記化合物（１０．２mg）を黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ （４００MHz， CDCl_3 ） δ ：０．４１（９H，s），２．９８（１H，s），３．０４（２H，s），４．６５（０．７H，s），４．６９（１．３H，s），７．１４（２H，d， $J=8.9\text{ Hz}$ ），７．２２（１H，s），７．２６（１H，d， $J=2.7\text{ Hz}$ ），７．３３（１H，s），７．４８（１H，m），７．５８（２H，d， $J=8.5\text{ Hz}$ ），７．６３（１H，m），７．７１－７．７５（１H，m），７．８６（１H，s）。

参考例２０８

tert-ブチル ５－（*N*-メトキシ－*N*-メチルカルバモイル）ベンゾイミダゾール－１－カルボキシレート，*tert*-ブチル ６－（*N*-メトキシ－*N*-メチルカルバモイル）ベンゾイミダゾール－１－カルボキシレート



ベンゾイミダゾール－５－カルボン酸（３．０g）をTHF（９０ml）に溶解し、室温にて（Boc）₂O（８．０８g）およびDMAP（４．５２g）を加え１９時間攪

拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチル（300ml）で希釈し、飽和塩化アンモニウム水（100ml）で3回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去して残渣（2.54g）を得た。

上記残渣（2.54g）をジクロロメタン（50ml）に溶解し、0℃にてNMM（3.36ml）、HOBt-H₂O（1.78g）、N,O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩（1.13g）を加え30分攪拌後、EDC・HCl（2.23g）を加え室温にて6時間攪拌した。溶媒を留去して酢酸エチル（200ml）で希釈し、飽和塩化アンモニウム水および飽和食塩水（各100ml）で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮の後フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：1）に付し、標記化合物（2.83g）を位置異性体混合物（約1：1）の淡褐色オイルとして得た。

¹H-NMR（400MHz, CDCl₃） δ ：1.71（9H, s）, 3.40（3H, s）, 3.56（1.5H, s）, 3.58（1.5H, s）, 7.71（0.5H, dd, J=8.4Hz, 1.6Hz）, 7.78（0.5H, dd, J=8.5Hz, 1.7Hz）, 7.80（0.5H, d, J=8.5Hz）, 8.02（0.5H, d, J=8.5Hz）, 8.18（0.5H, s）, 8.38（0.5H, s）, 8.48（0.5H, s）, 8.51（0.5H, s）.

参考例209

tert-ブチル 5-ホルミルベンゾイミダゾール-1-カルボキシレート, tert-ブチル 6-ホルミルベンゾイミダゾール-1-カルボキシレート

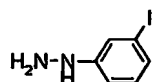


参考例208で得た化合物を利用し、参考例95と同様の操作を行い、標記化合物を位置異性体混合物（約1：1）の淡褐色オイルとして得た。

¹H-NMR（400MHz, CDCl₃） δ ：1.72（9H, s）, 7.45（0.5H, dd, J=26.2, 8.3Hz）, 7.75（0.5H, d, J=8.1Hz）, 7.81（0.5H, s）, 7.98（0.5H, d, J=8.8Hz）, 8.06（0.5H, s）, 8.15（0.5H, d, J=8.5Hz）, 8.30（0.5H, s）, 8.59（0.5H, s）, 10.12（1H, s）.

参考例210

3-ヨードフェニルヒドラジン

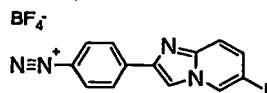


3-ヨードアニリンを用い、参考例3と同様の操作を行い、標記化合物を赤褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.54 (2H, br s), 5.17 (1H, br s), 6.74 (1H, dt, $J=1.0\text{Hz}$, 8.1Hz), 6.92 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.12 (1H, dd, $J=1.0\text{Hz}$, 8.1Hz), 7.20 (1H, s).

参考例211

4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルジアゾニウムテトラフルオロボレート

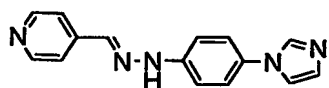


4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルアミン (601mg) を濃塩酸 (2ml) および水 (6ml) に懸濁させ、0℃にて亜硝酸ナトリウム (136mg) の水溶液 (1ml) をゆっくり滴下した。1時間攪拌後、ほうフッ化ナトリウム (788mg) を加え、生じた不溶物をろ取水洗し、標記化合物 (720mg) を黄褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.51 (1H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=10.1\text{Hz}$), 8.49 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.69 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.71 (1H, s), 9.03 (1H, s).

実施例1

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(イミダゾール-1-イル)フェニルヒドラゾン



4-(イミダゾール-1-イル)フェニルアミン (595.5mg) を水 (5ml) および濃塩酸 (5ml) に溶解し、0℃にて亜硝酸ナトリウム (310mg) の水溶液 (2ml) を30分かけて滴下した。同温で30分攪拌した後、塩化スズ (II) 二水和物 (1.69g) の濃塩酸溶液 (3ml) を加え、室温にて30分攪拌した。0℃にて20%水酸化カリウム水溶液を加え反応液をアルカリ性にした後、クロロホルム：メ

タノール＝9：1（100ml）で2度抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し赤褐色の残渣（511mg）を得た。

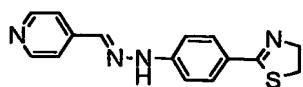
得られた残渣および4-ピリジンカルボキシアルデヒド（276 μ l）をエタノール（10ml）に溶解し15時間加熱還流した。溶媒を留去した後フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝30：1）にて精製し、標記化合物（419mg）を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz, CDCl_3 ） δ ：7.20（1H, s）, 7.22（1H, s）, 7.25（2H, d, $J=8.8\text{Hz}$ ）, 7.32（2H, d, $J=8.8\text{Hz}$ ）, 7.52（2H, d, $J=4.7\text{Hz}$ ）, 7.66（1H, s）, 7.79（1H, s）, 8.25（1H, s）, 8.61（2H, d, $J=4.7\text{Hz}$ ）.

ESI-MS m/z ：264（ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$.

実施例2

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-（4,5-ジヒドロチアゾール2-イル）フェニルヒドラゾン



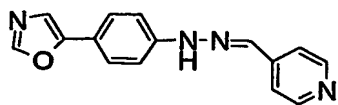
4-（4,5-ジヒドロチアゾール2-イル）フェニルアミン（195mg）を水（5ml）および濃塩酸（5ml）に溶解し、0℃にて亜硝酸ナトリウム（90.6mg）の水溶液（2ml）をゆっくり滴下した。同温にて30分攪拌後、塩化スズ二水和物（494mg）の濃塩酸溶液（2ml）を加え、室温にて30分攪拌した。反応液に20%水酸化カリウム水溶液を加えてアルカリ性にして、クロロホルム：メタノール＝9：1（200ml）にて2回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し赤褐色の残渣を得た。残渣および4-ピリジンカルボキシアルデヒド（52.5 μ l）をエタノール（8ml）に溶解し15時間加熱還流した。溶媒を留去し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝30：1）に付し、標記化合物（49.5mg）を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz, CDCl_3 ） δ ：3.40（2H, t, $J=8.1\text{Hz}$ ）, 4.43（2H, t, $J=8.2\text{Hz}$ ）, 7.14（2H, d, $J=8.8\text{Hz}$ ）, 7.52（2H, d, $J=6.1\text{Hz}$ ）, 7.64（1H, s）, 7.79（2H, d, $J=8.8\text{Hz}$ ）, 8.08（1H, s）, 8.61（2H, d, $J=6.1\text{Hz}$ ）.

ESI-MS m/z ：283（ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$.

実施例3

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (1.0 g)、4-ピリジンカルボキシアルデヒド (0.61 g) を、エタノール (50 ml) 中で一夜加熱還流した。冷却後、沈澱を濾取し、エタノールで再結晶し、標記化合物 (1.03 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.20 (2H, d, $J=8.56$ Hz), 7.24 (1H, s), 7.52 (2H, $J=5.39$ Hz), 7.60 (2H, d, $J=8.33$ Hz), 7.63 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.06 (1H, br s), 8.60 (2H, d, $J=5.39$ Hz).

FAB-MS m/z : 265 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

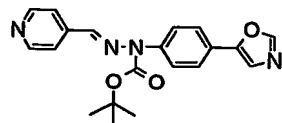
一部をエタノールに溶解し、10%塩酸エタノールを加えて塩酸塩とし、析出晶を濾取した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.38 (2H, d, $J=8.82$ Hz), 7.57 (1H, s), 7.70 (2H, d, $J=8.82$ Hz), 8.00 (1H, s), 8.18 (2H, d, $J=6.86$ Hz), 8.39 (1H, s), 8.74 (2H, d, $J=6.86$ Hz), 11.99 (1H, s).

FAB-MS m/z : 265 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 4

N-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニル]-N'-ピリジン-4-イルメチレンヒドラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル



4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン (410 mg) の THF 溶液 (50 ml) に、室温にて tert-ブトキシカルボン酸無水物 (406 mg) および 4,4-ジメチルアミノピリジン (208 mg) を加え、3日間攪拌した。溶媒を留去した後、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー

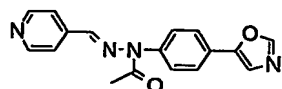
(ヘキサン：アセトン＝3：1)に付し、標記化合物(198mg)を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.51 (9H, s), 7.22 (1H, s), 7.27 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.46 (1H, s), 7.48 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 7.83 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.98 (1H, s), 8.59 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$).

ESI-MS m/z : 365 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例5

酢酸 N-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニル]-N'-ピリジン-4-イルメチレンヒドラジド



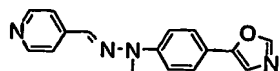
4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン (59.1mg) および無水酢酸 (31.7 μl) のTHF溶液 (10ml) に、氷冷下、DMAP (41.0mg) を加え、3日間攪拌した。溶媒を留去して酢酸エチル (120ml) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去後プレパレートシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：アセトン＝1.5：1) に付し、標記化合物 (23.1mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.64 (3H, s), 7.21 (1H, s), 7.25 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.45 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 7.46 (1H, s), 7.86 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.98 (1H, s), 8.63 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$).

ESI-MS m/z : 307 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例6

N-メチル-N-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニル]-N'-ピリジン-4-イルメチレンヒドラジン



4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン (76.3mg) および炭酸カリウム (120mg) のDMF (10ml) 溶液に、室温にてヨウ化メチル (54.0 μl) を加え、80℃で2時間攪拌した。反応液

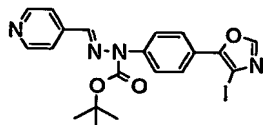
を水 (100 ml) に注ぎ、クロロホルム：メタノール=9：1 (100 ml) で抽出し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、プレパレートシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：アセトン=1.5：1) に付し、標記化合物 (18.0 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.50 (3H, s), 7.28 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.46 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 7.64 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.90 (1H, s), 8.59 (2H, d, $J=6.1\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 279 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 7

N-[4-(4-ヨードオキサゾール-5-イル)フェニル]-N'-ピリジン-4-イルメチレンヒドラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル



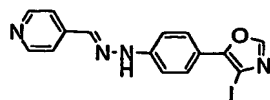
アルゴン雰囲気下、N-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニル]-N'-ピリジン-4-イルメチレンヒドラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル (205 mg) の THF 溶液 (6 ml) に、 -78°C にて 1 M リチウムヘキサメチルジシラジド-THF 溶液 (619 μl , 1.1 equiv) を加え、同温にて 1 時間攪拌した。ヨウ素 (214 mg) の THF 溶液 (2 ml) を加えて -78°C にて 1 時間、 0°C にて 15 分攪拌した。反応液を酢酸エチル (90 ml) で希釈し、飽和チオ硫酸ナトリウム水および食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去してフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：アセトン=3：1) に付し、標記化合物 (114 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.52 (9H, s), 7.24 (1H, s), 7.30 (2H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 7.49 (2H, d, $J=4.6\text{ Hz}$), 7.95 (1H, s), 8.18 (2H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 8.59 (2H, d, $J=4.6\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 491 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 8

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(4-ヨードオキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



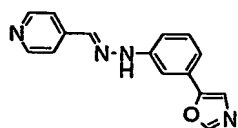
N-[4-(4-ヨードオキサゾール-5-イル)フェニル]-N'-ピリジン-4-イルメチレンヒドラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル (113.5 mg) のジクロロメタン溶液 (10 ml) に、室温にてトリフルオロ酢酸 (3 ml) を加え 4 時間攪拌した。飽和重曹水 (40 ml) を加えた後、クロロホルム (40 ml) で 2 回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、ジエチルエーテルにて再結晶し、標記化合物 (73.4 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.25 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.60 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 7.80 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.86 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.54 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 11.06 (1H, s).

ESI-MS m/z : 391 ($M+H$) $^+$.

実施例 9

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 3-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



3-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミン (421 mg) を水 (8 ml) および濃塩酸 (8 ml) に溶解し、0℃にて亜硝酸ナトリウム (218 mg) の水溶液 (2 ml) を 30 分かけて滴下した。同温にて 30 分攪拌後、塩化スズ二水和物 (1.19 g) の濃塩酸 (3 ml) 溶液を滴下し室温にて 30 分攪拌した。20%水酸化カリウム水溶液を加えて反応系をアルカリ性にし、メタノール:クロロホルム=1:9 (200 ml) で 2 回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して黄色固形物を残渣として得た。残渣および 4-ピリジンカルボキシアルデヒド (227 μ l) をエタノール (8 ml) に溶解し 15 時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた固形物をエーテルにて洗浄し、標記化合物 (472 mg) を黄色固体として得た。

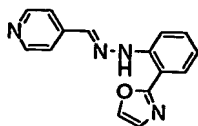
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 7.11 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.23 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.36 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.39 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.54 (2H, d, $J=5.9$ Hz),

7. 65 (1H, s), 7. 94 (1H, s), 8. 04 (1H, s), 8. 62 (2H, d, $J=5.9$ Hz).

ESI-MS m/z : 265 (M+H)⁺.

実施例 10

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 2-(オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾン



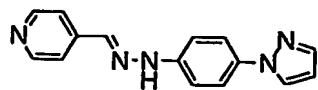
2-(オキサゾール-5-イル) フェニルアミン (777 mg) を水 (10 ml) および濃塩酸 (10 ml) に溶解し、0℃にて亜硝酸ナトリウム (402 mg) の水溶液 (2 ml) を30分かけて加えた。同温にて30分攪拌後、塩化スズ二水和物 (2.19 g) の濃塩酸溶液 (3 ml) を加え、室温にて30分攪拌した。20%水酸化カリウム水溶液を加えて反応系をアルカリ性にし、クロロホルム：メタノール=9：1 (250 ml) で2回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し赤褐色の残渣を得た。残渣および4-ピリジンカルボキシアルデヒド (346 μ l) をエタノール (8 ml) に溶解し15時間加熱還流した。溶媒を留去した後、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=30：1) に付し、標記化合物 (611 mg) を黄色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.00 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.26 (1H, s), 7.40 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.48 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.53 (2H, d, $J=6.1$ Hz), 7.72 (1H, s), 7.79 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.04 (1H, s), 8.62 (2H, d, $J=6.1$ Hz), 8.82 (1H, s).

ESI-MS m/z : 265 (M+H)⁺.

実施例 11

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(ピラゾール-1-イル) フェニルヒドラゾン



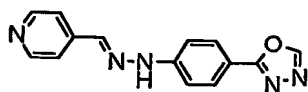
4-（ピラゾール-1-イル）フェニルアミン（646mg）を水（10ml）および濃塩酸（10ml）に溶解し、0℃にて亜硝酸ナトリウム（336mg）の水溶液（4ml）を30分かけて加えた。同温にて30分攪拌後、塩化スズ二水和物（1.83g）の濃塩酸溶液（4ml）を加え、室温にて30分攪拌した。20%水酸化カリウム水溶液を加えて反応系をアルカリ性にし、クロロホルム：メタノール=9：1（100ml）で2回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し赤褐色の残渣を得た。残渣および4-ピリジンカルボキシアルデヒド（324μl）をエタノール（8ml）に溶解し15時間加熱還流した。溶媒を留去した後、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=10：1）に付し、標記化合物（107mg）を赤褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz, D_2O ） δ ：6.35（1H, s）, 6.95（2H, d, $J=8.6\text{Hz}$ ）, 7.14（1H, s）, 7.22（2H, d, $J=9.0\text{Hz}$ ）, 7.47（2H, d, $J=5.8\text{Hz}$ ）, 7.51（1H, s）, 7.76（1H, s）, 8.07（2H, d, $J=5.8\text{Hz}$ ）.

ESI-MS m/z ：264（ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$.

実施例12

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-（[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル）フェニルヒドラゾン



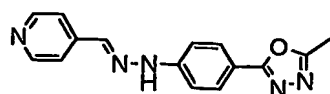
4-（[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル）フェニルヒドラジン（58mg）のエタノール溶液（20ml）に4-カルボキシアルデヒド（35mg）を加え、1.5時間加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、ジクロロメタン：メタノール=10：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（64mg）を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：7.30（2H, d, $J=8.8\text{Hz}$ ）, 7.64（2H, d, $J=5.9\text{Hz}$ ）, 7.92（3H, m）, 8.57（2H, d, $J=5.9\text{Hz}$ ）, 9.23（1H, s）, 11.23（1H, s）.

ESI-MS m/z ：266（ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$.

実施例13

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-（5-メチル[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル）フェニルヒドラゾン



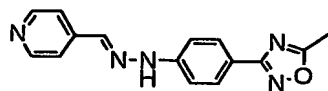
4-(5-メチル[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニルヒドラジン (212 mg) のエタノール溶液 (30 ml) に4-カルボキシアルデヒド (120 mg) を加え、1時間加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をエタノールおよびジエチルエーテルで洗浄後、乾燥し、標記化合物 (277 mg) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.55 (3H, s), 7.28 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 7.85 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.91 (1H, s), 8.57 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 11.19 (1H, s).

FAB-MS m/z : 280 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例14

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(5-メチル[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェニルヒドラゾン



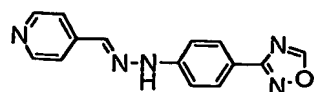
4-(5-メチル[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェニルヒドラジン (192 mg) のエタノール溶液 (30 ml) に4-カルボキシアルデヒド (108 mg) を加え、1時間加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をジエチルエーテルで洗浄後、乾燥し、標記化合物 (264 mg) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.64 (3H, s), 7.26 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 7.89 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.90 (1H, s), 8.57 (2H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 11.14 (1H, s).

FAB-MS m/z : 280 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例15

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-([1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェニルヒドラゾン



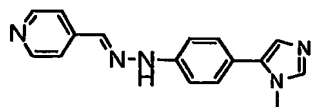
4-([1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)フェニルヒドラジン (96 mg) のエタノール溶液 (20 ml) に4-カルボキシアルデヒド (58.9 mg) を加え、1時間加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をジエチルエーテルで洗浄後、乾燥し、標記化合物 (127 mg) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.28 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.63 (2H, dd, $J=4.4$ Hz, 1.5 Hz), 7.91 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 8.57 (2H, dd, $J=4.4$ Hz, 1.5 Hz), 9.60 (1H, s), 11.15 (1H, s).

FAB-MS m/z : 266 ($M+H$) $^+$.

実施例 16

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)フェニルヒドラゾン



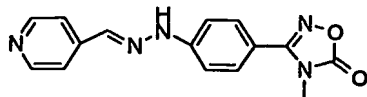
4-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)フェニルヒドラジン (124 mg) のエタノール溶液 (30 ml) に4-カルボキシアルデヒド (70.7 mg) を加え、1時間加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、ジクロロメタン:メタノール=10:1~5:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (143 mg) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 3.66 (3H, s), 7.06 (1H, s), 7.21 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.32 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.52 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 7.53 (1H, s), 7.66 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.60 (2H, d, $J=6.1$ Hz).

FAB-MS m/z : 278 ($M+H$) $^+$.

実施例 17

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェニルヒドラゾン



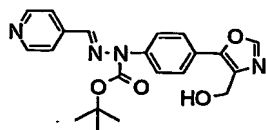
4- (4-メチル-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) フェニルヒドラジン (48 mg) のエタノール溶液 (20 ml) に4-カルボキシアルデヒド (25.7 mg) を加え、1時間加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物を20%含水エタノールで洗浄後、乾燥し、標記化合物 (40 mg) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.22 (3H, s), 7.29 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.62 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.64 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 7.91 (1H, s), 8.56 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 11.22 (1H, s).

FAB-MS m/z : 296 ($M+H$) $^+$.

実施例 18

N- [4- (4-ヒドロキシメチルオキサゾール-5-イル) フェニル] -N'-ピリジン-4-イルメチレンヒドラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル



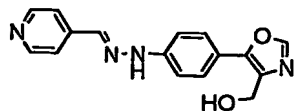
パラホルムアルデヒド (10 g) を160℃に加熱し、発生するホルムアルデヒドガスを-78℃のTHF溶液 (20 ml) に15分間吹き込み、この溶液を同温に保った。一方で、N- [4- (オキサゾール-5-イル) フェニル] -N'-ピリジン-4-イルメチレンヒドラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル (968 mg) のTHF溶液 (16 ml) に、アルゴン雰囲気下-78℃にて、1Mリチウムヘキサメチルジシラジド-THF溶液 (3.2 ml) を加え、同温にて1時間攪拌した後、ホルムアルデヒドのTHF溶液をTLC上原料がほぼ消失するまで滴下した。反応系を0℃に加熱し、30分攪拌した。水 (100 ml) を加えクロロホルム (100 ml) で2回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去してフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: アセトン=2:1~1:1) に付し、標記化合物 (175 mg) を黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 1.52 (9H, s), 2.64 (1H, br s), 4.85 (2H, s), 7.23 (1H, s), 7.31 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.49 (2H, d, $J=6.1$ Hz), 7.87 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.95 (1H, s), 8.59 (2H, d, $J=6.1$ Hz).

ESI-MS m/z : 395 ($M+H$) $^+$.

実施例 19

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(4-ヒドロキシメチルオキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾン



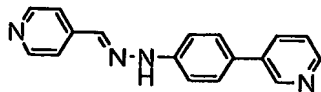
N-[4-(4-ヒドロキシメチルオキサゾール-5-イル) フェニル]-N'-ピリジン-4-イルメチレンヒドラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル (47.2 mg) のジクロロメタン溶液 (6 ml) に、室温にてトリフルオロ酢酸 (2 ml) を加え 2 時間攪拌した。溶媒を留去して乾燥後、メタノール (5 ml) に溶解しトリエチルアミン (1 ml) を加え室温にて 1 時間攪拌した。溶媒を留去して水 (40 ml) を加え、クロロホルム：メタノール=9：1 (40 ml) で 2 回抽出し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた固形物をエーテルで洗浄し、標記化合物 (12.0 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.50 (2H, d, $J=5.4$ Hz), 5.25 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 7.25 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.62 (4H, m), 7.86 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.55 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 11.03 (1H, s).

FAB-MS m/z : 295 ($M+H$) $^+$.

実施例 20

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(ピリジン-3-イル) フェニルヒドラゾン



4-(ピリジン-3-イル) フェニルヒドラジン (58.6 mg) をエタノール (8 ml) に溶解し、4-ピリジンカルボキシアルデヒド (29.7 μ l) を加えて室温にて 2 時間攪拌した。溶媒を留去してフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=9：1) に付し、得られた固形物をジエチルエーテルで洗浄して、標記化合物 (74.2 mg) を淡黄色固体として得た。

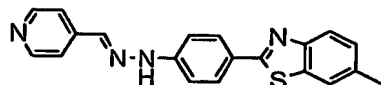
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.24 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J=4.7$ Hz, 7.8 Hz), 7.59 (2H, d, $J=4.7$ Hz), 7.65 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.84 (1H, s),

8.00 (1H, ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 3.9 Hz , 7.8 Hz), 8.47 (1H, dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 4.7 Hz), 8.53 (2H, d, $J=4.6\text{ Hz}$), 8.85 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 10.94 (1H, s).

ESI-MS m/z : 275 ($M+H$)⁺.

実施例 21

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)フェニルヒドラゾン



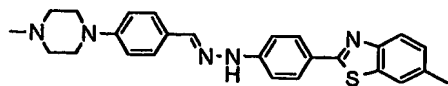
4-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)フェニルヒドラジン (90.2 mg) をエタノール (8 ml) に溶解し、4-ピリジンカルボキシアルデヒド (34.9 μ l) を加えて 50°C にて 2 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた固形物をジエチルエーテルで洗浄して、標記化合物 (71.2 mg) を黄色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.43 (3H, s), 7.26 (7H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.62 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.84 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.90 (1H, s), 7.96 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.56 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 11.18 (1H, s).

ESI-MS m/z : 345 ($M+H$)⁺.

実施例 22

4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアルデヒド 4-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)フェニルヒドラゾン



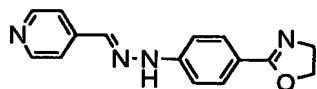
4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアルデヒド (87.4 mg) および 4-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)フェニルヒドラジン (92.7 mg) をエタノール (8 ml) に溶解し、60°C にて 2 時間加熱還流した。溶媒を留去した後、クロロホルム:メタノール=9:1 (100 ml) で希釈し飽和重曹水 (50 ml) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた固形物をジエチルエーテルおよびエタノールで洗浄し、標記化合物 (92.6 mg) を黄褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.22 (3H, s), 2.43 (4H, s), 3.20 (4H, s), 6.95 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.13 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.28 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.52 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.80 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.83 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.89 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 10.57 (1H, s).

ESI-MS m/z : 445 ($M+H$) $^+$.

実施例 23

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)フェニルヒドラゾン



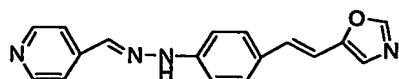
4-(4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)フェニルアミン (444 mg) を水 (6 ml) および濃塩酸 (2 ml) に溶解し、0℃にて亜硝酸ナトリウム (208 mg) の水溶液 (1 ml) をゆっくり滴下した。同温にて1時間攪拌後、塩化スズ二水和物 (1.24 g) の濃塩酸溶液 (1 ml) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に20%水酸カリウム水溶液を加えてアルカリ性にして、クロロホルム：メタノール=9：1 (200 ml) にて2回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して赤褐色の残渣を得た。残渣および4-ピリジンカルボキシアルデヒド (33.1 μ l) をエタノール (8 ml) に溶解し室温にて2時間攪拌した。溶媒を留去後、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=30：1) に付し、得られた固形物をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (21.6 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.90 (2H, t, $J=9.3$ Hz), 4.33 (2H, t, $J=9.5$ Hz), 7.16 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.59 (2H, d, $J=6.1$ Hz), 7.74 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.86 (1H, s), 8.54 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 11.09 (1H, s).

ESI-MS m/z : 267 ($M+H$) $^+$.

実施例 24

4-ピリジンカルボキシアルデヒド (E)-4-[2-(オキサゾール-5-イル)ビニル]フェニルヒドラゾン



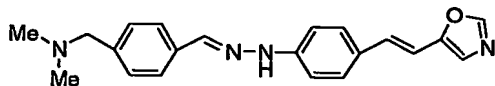
(E)-4-[2-(オキサゾール-5-イル)ビニル]フェニルヒドラジン (70 mg) のエタノール溶液 (25 ml) に 4-カルボキシアルデヒド (38.6 mg) を加え、1 時間加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、クロロホルム：メタノール=10：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮、乾燥し、標記化合物 (80 mg) を結晶性固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.00 (2H, s), 7.13 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.17 (1H, s), 7.50 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.58 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.82 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.53 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 10.95 (1H, s).

FAB-MS m/z : 291 ($M+H$) $^+$.

実施例 25

4-(ジメチルアミノメチル)ベンツアルデヒド (E)-4-[2-(オキサゾール-5-イル)ビニル]フェニルヒドラゾン



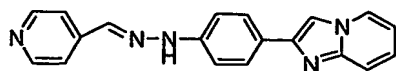
(E)-4-[2-(オキサゾール-5-イル)ビニル]フェニルヒドラジン (96 mg) のエタノール溶液 (30 ml) に 4-(N,N-ジメチルアミノメチル)ベンツアルデヒド塩酸塩 (98 mg) を加え、1 時間加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム：メタノール=10：1 にて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、クロロホルム：メタノール：水=15：3：1/下層溶出部より得た分画を減圧濃縮、乾燥し、標記化合物 (25 mg) を結晶性固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.27 (6H, s), 3.46 (2H, s), 6.76 (1H, d, $J=16.4$ Hz), 7.01 (1H, s), 7.04 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 7.10 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.32 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.40 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.62 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.70 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.81 (1H, s).

FAB-MS m/z : 347 ($M+H$) $^+$.

実施例 26

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルヒドラゾン



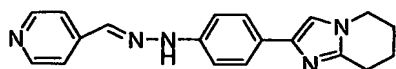
4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルヒドラジン (160 mg) のエタノール溶液 (30 ml) に4-カルボキシアルデヒド (77 mg) を加え、1時間加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、クロロホルム：メタノール=20：1～10：1溶出部より得た分画を減圧濃縮、乾燥し、標記化合物 (124 mg) を結晶性固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.87 (1H, t, $J=6.7\text{ Hz}$), 7.21 (3H, m), 7.54 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.61 (2H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.85 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.89 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.50 (1H, dd, $J=6.7\text{ Hz}, 0.9\text{ Hz}$), 8.55 (2H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 10.93 (1H, s).

FAB-MS m/z : 314 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 27

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(5,6,7,8-テトラハイドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルヒドラゾン



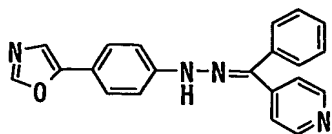
4-(5,6,7,8-テトラハイドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルヒドラジン (115 mg) のエタノール溶液 (20 ml) に4-カルボキシアルデヒド (55 mg) を加え、1時間加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、クロロホルム：メタノール=10：1溶出部より得た分画を減圧濃縮、乾燥し、標記化合物 (86 mg) を結晶性固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.94–2.00 (4H, m), 2.93 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.97 (2H, t, $J=5.7\text{ Hz}$), 6.99 (1H, s), 7.12 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.48 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 7.57 (1H, s), 7.68 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.25 (1H, s), 8.56 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$).

EI-MS m/z : 317 (M)⁺.

実施例 28

4-ベンゾイルピリジン 4-(オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾン



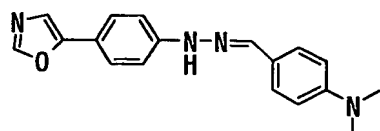
4-(オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラジン (0.10 g), 4-ベンゾイルピリジン (0.10 g) をエタノール (10 ml) 中に加え、一夜加熱還流した。減圧濃縮し、残渣をエタノールで再結晶し、標記化合物 (0.019 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.14 (2H, d, $J=8.82$ Hz), 7.22 (1H, s), 7.30-7.40 (5H, m), 7.48 (1H, br s), 7.53-7.60 (4H, m), 7.85 (1H, s), 8.89 (2H, dd, $J=5.88$ and 1.22 Hz).

FAB-MS m/z : 341 (M+H)⁺.

実施例 29

4-ジメチルアミノベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾン



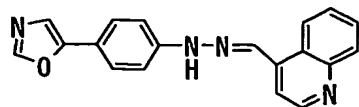
4-(オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラジン (0.46 g)、4-ジメチルアミノベンズアルデヒド (0.39 g) を、エタノール (20 ml) 中に加え、一夜加熱還流した。減圧濃縮し、残渣をエタノールで再結晶し、標記化合物 (0.19 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.01 (6H, s), 6.72 (2H, d, $J=9.03$ Hz), 7.12 (2H, d, $J=8.79$ Hz), 7.19 (1H, s), 7.50-7.60 (5H, m), 7.66 (1H, s), 7.85 (1H, s).

FAB-MS m/z : 307 (M+H)⁺.

実施例 30

キノリン-4-カルボキシアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン

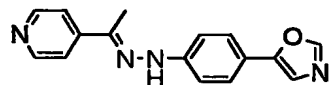


キノリン-4-カルボキシアルデヒド (0.089 g)、4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (0.10 g) をエタノール (30 ml) 中に加え、一夜加熱還流した。減圧濃縮し、残渣をエタノールで再結晶し、標記化合物 (0.04 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.25 (1H, s), 7.60–7.65 (4H, m), 7.75–7.80 (3H, m), 7.89 (1H, s), 8.16 (1H, d, $J=8.06\text{ Hz}$), 8.24 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.61 (1H, d, $J=8.30\text{ Hz}$), 8.94 (1H, d, $J=4.39\text{ Hz}$).
FAB-MS m/z : 315 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 31

4-アセチルピリジン 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



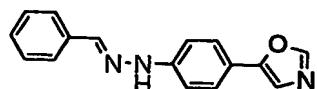
4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (50.0 mg) をエタノール (8 ml) に溶解し、4-アセチルピリジン (31.6 μl) を加えて3時間加熱還流した。溶媒を留去してフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:アセトン=1:1) に付し、得られた固形物をエーテルで洗浄し、標記化合物 (37.2 mg) を赤褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.23 (3H, s), 7.26 (3H, m), 7.61 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.67 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 7.68 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.61 (2H, d, $J=6.3\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 278 M^+ .

実施例 32

ベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



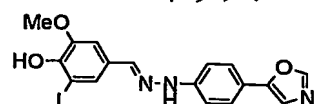
4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (59.6 mg) をエタノール (8 ml) に溶解し、ベンズアルデヒド (34.7 μ l) を加えて5時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた固形物をジエチルエーテルおよびヘキサンで洗浄し、標記化合物 (39.0 mg) を赤褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.17 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.22 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.41 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 7.58 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.68 (2H, d, $J=7.1$ Hz), 7.73 (1H, s), 7.75 (1H, br s), 7.86 (1H, s).

FAB-MS m/z : 263 M^+ .

実施例 33

4-ヒドロキシ-3-ヨード-5-メトキシベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



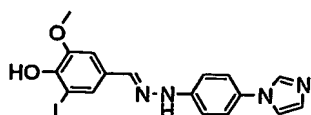
4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (82.0 mg) をエタノール (8 ml) に溶解し、5-ヨードバニリン (130 mg) を加えて1時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた固形物をジイソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物 (93.8 mg) を赤褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.89 (3H, s), 7.13 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.31 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.57 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.76 (1H, s), 8.32 (1H, s), 9.76 (1H, s), 10.49 (1H, s).

ESI-MS m/z : 436 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 34

5-ヨード-4-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒド 4-(イミダゾール-1-イル)フェニルヒドラゾン



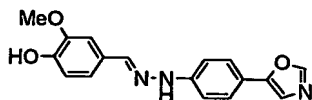
4- (イミダゾール-1-イル) フェニルヒドラジン (107.3 mg) および5-ヨードバニリン (171.3 mg) をエタノール (8 ml) に溶解し、60℃にて3時間加熱還流した。溶媒を留去した後、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=30：1) に付し、得られた固形物をジエチルエーテルおよびエタノールで洗浄し、標記化合物 (132 mg) を薄黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.87 (3H, s), 7.05 (1H, s), 7.13 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.29 (1H, s), 7.42 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.50 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.74 (1H, s), 8.05 (1H, s), 9.74 (1H, br s), 10.38 (1H, s).

ESI-MS m/z : 435 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例35

4-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒド 4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾン



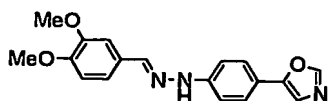
4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラジン (82.9 mg) をエタノール (8 ml) に溶解し、バニリン (72.0 mg) を加えて1時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた固形物をジイソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物 (101 mg) を赤褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.84 (3H, s), 6.79 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.27 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.56 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.81 (1H, s), 8.31 (1H, s), 9.26 (1H, s), 10.36 (1H, s).

ESI-MS m/z : 310 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例36

3, 4-ジメトキシベンズアルデヒド 4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾン



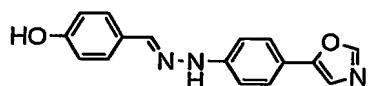
4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン(74.9mg)をエタノール(8ml)に溶解し、3,4-ジメトキシベンズアルデヒド(71.0mg)を加えて1時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた固形物をジイソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物(104mg)を赤褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 3.92 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.87 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J=1.7$ and 8.3Hz), 7.15 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.21 (1H, s), 7.38 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.64 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.86 (1H, s).

ESI-MS m/z : 324 ($M+H$) $^+$.

実施例37

4-ヒドロキシベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン



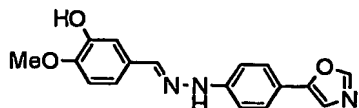
4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン(68.8mg)をエタノール(8ml)に溶解し、4-ヒドロキシベンズアルデヒド(48.0mg)を加えて2時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた固形物をジイソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物(104mg)を赤褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 6.78 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.08 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.40 (1H, s), 7.48 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.54 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.81 (1H, s), 8.30 (1H, s), 9.66 (1H, s), 10.30 (1H, s).

ESI-MS m/z : 280 ($M+H$) $^+$.

実施例38

3-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン



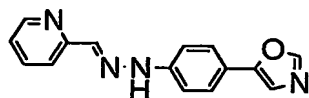
4-（オキサゾール-5-イル）フェニルヒドラジン（49.5mg）をエタノール（8ml）に溶解し、3-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド（43.0mg）を加えて12時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた固形物をジイソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物（46.1mg）を赤橙色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz, DMSO- d_6 ） δ : 3.86 (3H, s), 6.92 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.08 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.19 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.55 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.76 (1H, s), 8.30 (1H, s), 9.10 (1H, s), 10.36 (1H, s).

FAB-MS m/z : 310 ($M+H$) $^+$.

実施例39

2-ピリジンカルボキシアリデヒド 4-（オキサゾール-5-イル）フェニルヒドラゾン



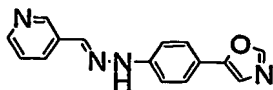
4-（オキサゾール-5-イル）フェニルヒドラジン（300mg）のエタノール溶液（15ml）に2-ピリジンカルボキシアリデヒド（183mg）を加え、1晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をろ取後、エタノールにて洗浄し、標記化合物（145mg）を赤色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz, DMSO- d_6 ） δ : 7.19 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.27 (1H, dd, $J=4.9$ and 7.3Hz), 7.47 (1H, s), 7.61 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.79 (1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.92 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.34 (1H, s), 8.52 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 10.91 (1H, s).

ESI-MS m/z : 265 ($M+H$) $^+$.

実施例40

3-ピリジンカルボキシアリデヒド 4-（オキサゾール-5-イル）フェニルヒドラゾン



4-（オキサゾール-5-イル）フェニルヒドラジン（300mg）のエタノール溶液（15ml）に3-ピリジンカルボキシアリデヒド（183mg）を加え、1晩加熱

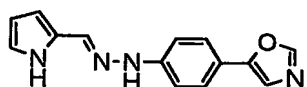
還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をろ取後、エタノールにて洗浄し、標記化合物 (166 mg) を赤色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.18 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.41 (1H, dd, $J=4.6$ and 7.8 Hz), 7.46 (1H, s), 7.59 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.92 (1H, s), 8.08 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.33 (1H, s), 8.48 (1H, d, $J=4.6\text{ Hz}$), 8.82 (1H, s), 10.80 (1H, s).

ESI-MS m/z : 265 (M^++H).

実施例 41

2-ピロールカルボキシアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



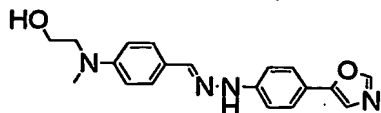
4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (200 mg) のエタノール溶液 (15 ml) に2-ピロールカルボキシアルデヒド (109 mg) を加え、1晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をろ取後、エタノールにて洗浄し、標記化合物 (154 mg) を赤色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.25 (1H, q, $J=2.7\text{ Hz}$), 6.34 (1H, br s), 6.89 (1H, br s), 7.07 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.20 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.55 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.64 (1H, s), 7.86 (1H, s), 9.00 (1H, br s).

ESI-MS m/z : 253 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 42

4-[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ]ベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (1.12 g) のエタノール溶液 (20 ml) に4-[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ]ベンズア

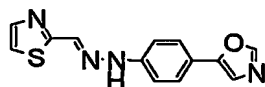
ルデヒド (1.15 g) を加え、1 晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をエタノールにて洗浄し、標記化合物 (1.43 g) を赤色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.04 (3H, s), 3.55 (2H, t, $J=5.5\text{ Hz}$), 3.85 (2H, dd, $J=4.9$ and 5.5 Hz), 6.79 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.20 (1H, s), 7.55 (4H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.66 (1H, s), 7.85 (1H, s).

ESI-MS m/z : 337 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 43

チアゾール 2-カルボキシアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾン



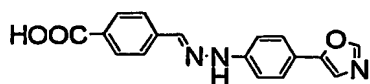
4-(オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラジン (200 mg) のエタノール溶液 (15 ml) にチアゾール-2-カルボキシアルデヒド (100 μl) を加え、1 晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール 100:3 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (154 mg) を赤色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.18 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.23 (1H, s), 7.28 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 7.89 (1H, s), 8.00 (1H, s), 9.04 (1H, s).

ESI-MS m/z : 271 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 44

4-[4-(オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾノメチル] ベンゾイックアシッド



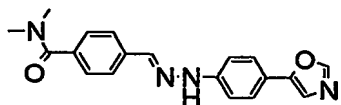
4-(オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラジン (300 mg) のエタノール溶液 (10 ml) に 4-ホルミルベンゾイックアシッド (257 mg) を加え、1 晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をろ取後、エタノールにて洗浄し、標記化合物 (495 mg) を赤色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.19 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.47 (1H, s), 7.61 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.77 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.75 (1H, s), 7.75 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.34 (1H, s), 10.85 (1H, s).

ESI-MS m/z : 308 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 45

N, N-ジメチル-4-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノメチル]ベンズアミド



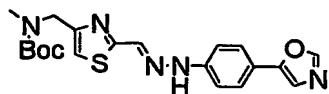
4-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノメチル]ベンゾイックアシッド (200mg) のジクロロメタン溶液 (10ml) に0℃にてジメチルアミン (0.65ml, 1.0M THF 溶液)、HOBt (106mg)、EDC·HCl (150mg)、を加えて室温にて1晩攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール=10:2 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (140mg) を赤色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.01 (3H, s), 3.12 (3H, s), 7.17 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.22 (1H, s), 7.44 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.67 (1H, s), 7.67 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 7.97 (1H, s).

ESI-MS m/z : 335 (M^++H).

実施例 46

tert-ブチル N-メチル-N-{2-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノメチル]チアゾール4-イルメチル}カルバメート



4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (100mg) のエタノール溶液 (5ml) に tert-ブチル N-(2-ホルミルチアゾール4-イルメチル)-

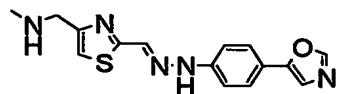
N-メチルカルバメート (150 mg) を加え、1 晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール=100：3 溶出部から得られた分画を減圧濃縮することにより、標記化合物 (92 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.96 (3H, s), 4.52 (2H, s), 7.00 (1H, bs), 7.17 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.26 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.87 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.35 (1H, s).

ESI-MS m/z : 414 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 47

4-(N-メチルアミノメチル)チアゾール-2-イルカルボキシアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



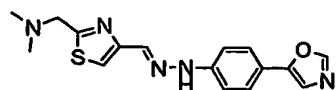
tert-ブチル N-メチル-N-{2-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノメチル]チアゾール-4-イルメチル}カルバメート (92 mg) のメタノール溶液 (0.5 ml) に 0℃ にて塩酸-メタノール溶液 (2 ml) を加え、室温にて 1 晩撹拌した。溶媒を留去して得られる残渣物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム-メタノール (10:1, v/v) 溶液にて抽出した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣物をジエチルエーテルにて洗浄後、乾燥して標記化合物 (35 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.50 (3H, s), 3.87 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.17 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.24 (1H, s), 7.59 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.87 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.11 (1H, s).

ESI-MS m/z : 314 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 48

2-ジメチルアミノメチルチアゾール-4-カルボキシアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



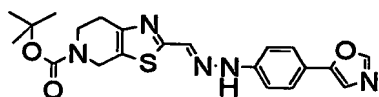
4-（オキサゾール-5-イル）フェニルヒドラジン（170mg）のエタノール溶液（5ml）に2-ジメチルアミノメチルチアゾール-4-カルボキシアルデヒド（160mg）を加え、1晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、ジクロロメタン：メタノール=100：5溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた残渣物にジエチルエーテルを加え、生じた粉状物をろ取し、ジエチルエーテルにて洗浄、乾燥して標記化合物（80mg）を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz, CDCl_3 ） δ ：2.38（6H, s）, 3.81（2H, s）, 7.15（2H, d, $J=8.8\text{Hz}$ ）, 7.21（1H, s）, 7.55（2H, d, $J=8.8\text{Hz}$ ）, 7.56（1H, s）, 7.85（1H, s）, 7.87（1H, s）, 8.03（1H, s）.

ESI-MS m/z ：328 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

実施例49

tert-ブチル 2-〔4-（オキサゾール-5-イル）フェニルヒドラゾノメチル〕-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ〔5, 4-c〕ピリジン5-カルボキシレート



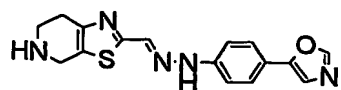
4-（オキサゾール-5-イル）フェニルヒドラジン（130mg）のエタノール溶液（5ml）にtert-ブチル 2-ホルミル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ〔5, 4-c〕ピリジン5-カルボキシレート（200mg）を加え、1晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール=100：3溶出部から得られた分画を減圧濃縮することにより、標記化合物（140mg）を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz, CDCl_3 ） δ ：1.50（9H, s）, 2.87（2H, br s）, 3.75（2H, br s）, 4.66（2H, br s）, 7.16（2H, d, $J=8.6\text{Hz}$ ）, 7.24（1H, s）, 7.58（2H, d, $J=8.6\text{Hz}$ ）, 7.88（2H, s）, 8.40（1H, br s）.

ESI-MS m/z ：426 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

実施例50

4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ〔5, 4-c〕ピリジン2-カルボキシアルデヒド 4-（オキサゾール-5-イル）フェニルヒドラゾン

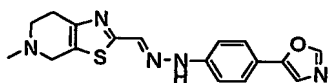


tert-ブチル 2-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノメチル]-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン5-カルボキシレート (140 mg) のメタノール溶液 (0.5 ml) に 0℃ にて塩酸-メタノール溶液 (3 ml) を加え、室温にて 1 晩攪拌した。溶媒を留去して得られる残渣物に、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、クロロホルム-メタノール (10:1, v/v) 溶液にて抽出した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣物をメタノール、ジエチルエーテルにて洗浄後、乾燥して標記化合物 (30 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.65 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 2.98 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 3.89 (2H, s), 7.11 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.47 (1H, s), 7.62 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.01 (1H, s), 8.34 (1H, s), 11.03 (1H, s).

実施例 51

2-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン)カルボキシアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



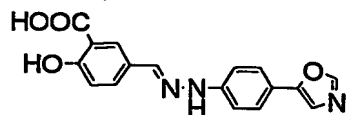
4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (150 mg) のエタノール溶液 (10 ml) に 2-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン)カルボキシアルデヒド (171 mg) を加え、1 晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物にジクロロメタンを加え、析出する固形物をろ取後、ジエチルエーテルにて洗浄、感想して標記化合物 (162 mg) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.38 (3H, s), 2.73 (4H, bs), 3.59 (2H, bs), 7.12 (2H, d, $J=7.1$ Hz), 7.47 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.62 (2H, d, $J=7.1$ Hz), 7.99 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 8.34 (1H, dd, $J=2.9$ and 7.6 Hz), 11.05 (1H, s).

ESI-MS m/z : 340 ($M+H$) $^+$.

実施例 52

2-ヒドロキシ-5-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノメチル]
ベンゾイックアシッド



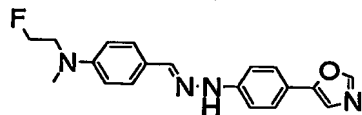
4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (150 mg) のエタノール溶液 (10 ml) に5-ホルミルサリチル酸 (142 mg) を加え、1晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をろ取後、エタノールにて洗浄し、標記化合物 (190 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.00 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.11 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.41 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 7.58 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.88 (1H, s), 7.89 (1H, dd, $J=2.0$ and 8.6 Hz), 8.02 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.28 (1H, t, $J=3.9$ Hz).

ESI-MS m/z : 324 (M^++H).

実施例53

4-[N-(2-フルオロエチル)-N-メチルアミノ]ベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



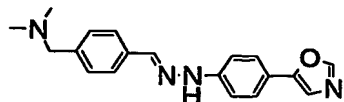
4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (200 mg) のエタノール溶液 (10 ml) に4-[N-(2-フルオロエチル)-N-メチルアミノ]ベンズアルデヒド (207 mg) を加え、1晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (112 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.07 (3H, s), 3.67 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 3.73 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 4.56 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 4.68 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 6.71 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.12 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.19 (1H, s), 7.54 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.55 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.65 (1H, s), 7.84 (1H, s).

ESI-MS m/z : 339 (M+H)⁺.

実施例 5 4

4- (ジメチルアミノメチル) ベンズアルデヒド 4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾン



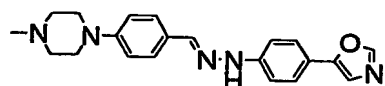
4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラジン (200 mg) のエタノール溶液 (5 ml) に 4- (ジメチルアミノメチル) ベンズアルデヒド (186 mg) を加え、1 晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール=10：1 溶出部から得られた分画を減圧濃縮し、ジエチルエーテル、ヘキサンにて洗浄することにより、標記化合物 (51 mg) を茶褐色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 2.15 (6H, s), 3.39 (2H, s), 7.14 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.31 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.44 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.62 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.90 (1H, s), 8.32 (1H, s), 10.57 (1H, s).

ESI-MS m/z : 321 (M+H)⁺.

実施例 5 5

4- (4-メチルピペラジン-1-イル) ベンズアルデヒド 4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾン



4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラジン (150 mg) のエタノール溶液 (5 ml) に 4- (4-メチルピペラジン-1-イル) ベンズアルデヒド (175 mg) を加え、1 晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をエタノールジエチルエーテルにて洗浄することにより、標記化合物 (205 mg) を茶褐色固体として得た。

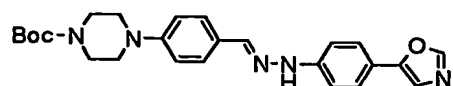
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.36 (3H, s), 2.58 (4H, t, J=4.6 Hz), 3.28 (4H, t, J=4.6 Hz), 6.91 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.19 (1H, s),

7. 54 (2H, d, $J=9.4$ Hz), 7. 58 (2H, d, $J=9.4$ Hz), 7. 65 (1H, s), 7. 84 (1H, s).

ESI-MS m/z : 362 ($M+H$)⁺.

実施例 56

4-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)ベンズアルデヒド
4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



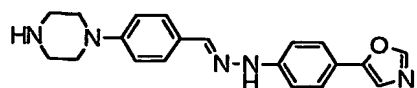
4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (200 mg) のエタノール溶液 (10 ml) に 4-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)ベンズアルデヒド (363 mg) を加え、1晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物にジクロロメタンを加え、析出する固形物をろ取後、ジエチルエーテルにて洗浄、感量して標記化合物 (427 mg) を黄色固形物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1. 49 (9H, s), 3. 21 (4H, bs), 3. 58 (4H, bs), 6. 91 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7. 13 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7. 26 (1H, s), 7. 55 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7. 57 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7. 62 (1H, s), 7. 66 (1H, s), 7. 85 (1H, s).

ESI-MS m/z : 448 ($M+H$)⁺.

実施例 57

4-(ピペラジン-1-イル)ベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



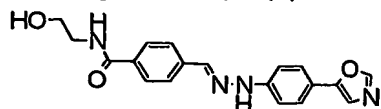
4-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)ベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン (200 mg) のメタノール溶液 (3 ml) に 0℃にて塩酸-メタノール溶液 (1. 5 ml) を加え、室温にて1晩攪拌した。溶媒を留去して得られる残渣物に、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、クロロホルム-メタノール (10:1) 溶液にて抽出した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣物をジエチルエーテルにて洗浄後、乾燥して標記化合物 (63 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 2.82 (4H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 3.10 (4H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 6.93 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.08 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.40 (1H, s), 7.50 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.54 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.80 (1H, s), 8.30 (1H, s), 10.30 (1H, s).

ESI-MS m/z : 348 ($M+H$) $^+$.

実施例 58

N-(2-ヒドロキシエチル)-4-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノメチル]ベンズアミド



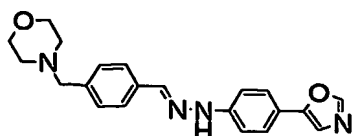
4-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノメチル]ベンゾイックアシッド (200mg) のDMF-ジクロロメタン (1:1, v/v) 混合溶液 (20ml) に0℃にてエタノールアミン (42 μ l)、ジメチルアミノピリジン (160mg)、EDC·HCl (162mg)、を加えて室温にて1晩攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール=10:2溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (57mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 3.33 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 3.51 (2H, dt, $J=5.6$ and 5.9Hz), 4.73 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.46 (1H, s), 7.60 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.74 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.88 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.93 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.50 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 10.78 (1H, s).

ESI-MS m/z : 351 ($M+H$) $^+$.

実施例 59

4-(モルホリノメチル)ベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



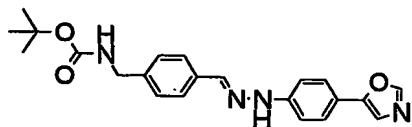
4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン(150mg)のエタノール溶液(10ml)に4-(ホルミノメチル)ベンズアルデヒド(175mg)を加え、1晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物(165mg)を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 2.50 (4H, s), 3.31 (4H, s), 3.58 (2H, t, $J=4.6\text{ Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.44 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.62 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.90 (1H, s), 8.32 (1H, s), 10.56 (1H, s).

ESI-MS m/z : 363 ($M+H$) $^+$.

実施例60

tert-ブチル 4-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノメチル]ベンジルカルバメート



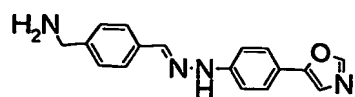
4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン(920mg)のエタノール溶液(30ml)にtert-ブチル 4-ホルミルベンジルカルバメート(1.35g)を加え、1晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物(1.50g)を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.47 (9H, s), 4.32 (2H, br s), 4.85 (1H, br s), 7.16 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.21 (1H, s), 7.30 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.61 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.71 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.86 (1H, s).

ESI-MS m/z : 393 ($M+H$) $^+$.

実施例61

4- (アミノメチル) ベンズアルデヒド 4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾン



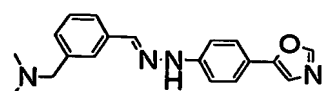
tert-ブチル 4- [4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾノメチル] ベンジルカルバメート (500mg) のメタノール溶液 (1ml) に 0℃にて塩酸-メタノール溶液 (10ml) を加え、室温にて1晩攪拌した。溶媒を留去して得られる残渣物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム-メタノール (10:1, v/v) 溶液にて抽出した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣物をジエチルエーテルにて洗浄後、乾燥して標記化合物 (303mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.89 (2H, s), 7.15 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.21 (1H, s), 7.33 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.71 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.85 (1H, s).

ESI-MS m/z : 293 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 62

3- (ジメチルアミノメチル) ベンズアルデヒド 4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾン



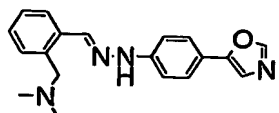
4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラジン (200mg) のエタノール溶液 (10ml) に 3- (ジメチルアミノメチル) ベンズアルデヒド (204mg) を加え、1晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (247mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.28 (6H, s), 3.46 (2H, s), 7.17 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.21 (1H, s), 7.27 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.34 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.56-7.61 (4H, m), 7.72 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.86 (1H, s).

ESI-MS m/z : 321 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 63

2- (ジメチルアミノメチル) ベンズアルデヒド 4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾン



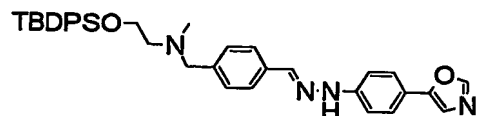
4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラジン (163mg) のエタノール溶液 (5ml) に 2- (ジメチルアミノメチル) ベンズアルデヒド (166mg) を加え、1晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (124mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.25 (6H, s), 3.54 (2H, s), 7.16 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.21 (1H, s), 7.22 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.33 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.85 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.06 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.24 (1H, s).

ESI-MS m/z : 321 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例64

4- {N- [2- (tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) エチル] -N-メチルアミノメチル} ベンズアルデヒド 4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾン



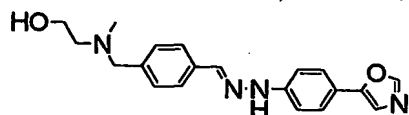
4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラジン (560mg) のエタノール溶液 (40ml) に 4- {N- [2- (tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) エチル] -N-メチルアミノメチル} ベンズアルデヒド (1.51g) を加え、1晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をジクロロメタン:メタノール=100:2溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた残渣物をジエチルエーテルにて洗浄後、乾燥することにより標記化合物 (1.30g) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.05 (9H, s), 2.23 (3H, s), 2.63 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 3.57 (2H, s), 3.80 (2

H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 7.15 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.21 (1H, s), 7.31 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.35–7.42 (6H, m), 7.56 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.68 (4H, dd, $J=1.5$ and 7.3 Hz), 7.70 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.85 (1H, s).

実施例 65

4- [N- (2-ヒドロキシエチル) -N-メチルアミノメチル] ベンズアルデヒド
4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾン



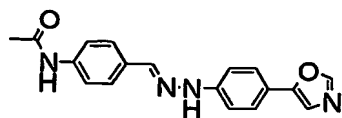
4- {N- [2- (tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) エチル] -N-メチルアミノメチル} ベンズアルデヒド 4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾン (1.30 g) の THF 溶液 (20 ml) に 0℃ にて n-ブチルアンモニウムフルオリド (3.3 ml, 1M THF 溶液) を滴下し、室温にて 1 晩攪拌した。溶媒を留去して得られる残渣物をジクロロメタン：メタノール=100：7 溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた残渣物をジエチルエーテルにて洗浄後、乾燥することにより標記化合物 (350 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.26 (3H, s), 2.63 (2H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 3.60 (2H, s), 3.65 (2H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 7.16 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.21 (1H, s), 7.33 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.72 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.86 (1H, s).

ESI-MS m/z : 351 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

実施例 66

N- {4- [4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾノメチル] フェニル} アセタミド



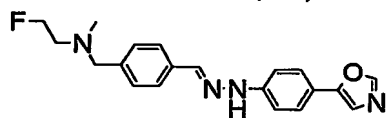
4-（オキサゾール-5-イル）フェニルヒドラジン（100mg）のエタノール溶液（5ml）に4-ホルミルフェニルアセタミド（101mg）を加え、1晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をろ取後、エタノールにて洗浄し、標記化合物（127mg）を赤色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz, DMSO- d_6 ） δ : 2.06 (3H, s), 7.12 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.42 (1H, s), 7.57 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.62 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.85 (1H, s), 8.30 (1H, s), 10.02 (1H, s), 10.47 (1H, s).

ESI-MS m/z : 321 ($M+H$) $^+$.

実施例67

4- [N-（2-フルオロエチル）-N-メチルアミノメチル] ベンズアルデヒド 4-（オキサゾール-5-イル）フェニルヒドラゾン



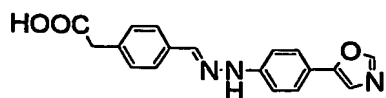
4-（オキサゾール-5-イル）フェニルヒドラジン（162mg）のエタノール溶液（10ml）に4- [N-（2-フルオロエチル）-N-メチルアミノメチル] ベンズアルデヒド（198mg）を加え、3晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をジクロロメタン：メタノール=100：2溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた残渣物をジエチルエーテルにて洗浄後、乾燥することにより標記化合物（66mg）を黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz, DMSO- d_6 ） δ : 2.20 (3H, s), 2.64 (1H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 2.71 (1H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 3.55 (2H, s), 4.49 (2H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 4.61 (2H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.43 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.62 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.90 (1H, s), 8.32 (1H, s), 10.55 (1H, s).

ESI-MS m/z : 353 ($M+H$) $^+$.

実施例68

4- [4-（オキサゾール-5-イル）フェニルヒドラゾノメチル] フェニル酢酸



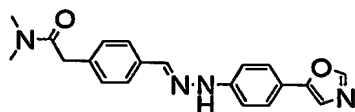
4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン(214mg)のエタノール溶液(10ml)に4-ホルミルフェニル酢酸(220mg)を加え、1晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物(186mg)を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 3.58 (2H, s), 7.14 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.29 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.44 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.61 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.89 (1H, s), 8.32 (1H, s), 10.56 (1H, s).

ESI-MS m/z : 322 ($M+H$) $^+$.

実施例69

N,N-ジメチル-2-{4-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノメチル]フェニル}アセトアミド

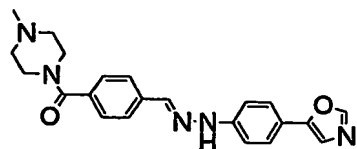


4-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノメチル]フェニル酢酸(100mg)のDMF溶液(5ml)に0℃にてジメチルアミン(171 μ l)、DMAP(76mg)、EDC.HCl(72mg)を加えて室温にて3晩攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール=100:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(17mg)を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl $_3$) δ : 2.99 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.73 (2H, s), 7.13 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.20 (1H, s), 7.25 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.54 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.60 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.96 (1H, s).

実施例70

4- (4-メチルピペラジン-1-カルボニル) ベンズアルデヒド 4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾン



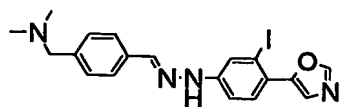
4- [4- (オキサゾール-5-イルフェニル) ヒソラゾノメチル] ベンゾイックアシッド (160 mg) のDMF (5 ml) に0℃にて4-メチルピペラジン (64 μ l)、DMAP (76 mg)、EDC・HCl (120 mg) を加えて室温にて1晩攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール=10：2溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (140 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.33 (3H, s), 2.38 (4H, bs), 3.47 (2H, bs), 3.78 (2H, bs), 7.17 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.22 (1H, s), 7.42 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.69 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.70 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.90 (1H, s).

ESI-MS m/z : 390 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例71

4- (ジメチルアミノメチル) ベンズアルデヒド 3-ヨード-4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾン



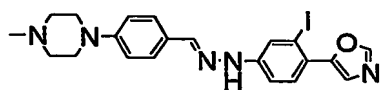
3-ヨード-4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラジン (200 mg) のエタノール溶液 (5 ml) に4- (ジメチルアミノメチル) ベンズアルデヒド塩酸塩 (133 mg) を加え、1晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物に1規定水酸化ナトリウムを加え、クロロホルム-メタノール (10：1, v/v) にて抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール=100：5溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (66 mg) を褐色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.17 (6H, s), 3.41 (2H, s), 7.15 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.32 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.52 (1H, s), 7.63 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.69 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.41 (1H, s), 10.64 (1H, s).

ESI-MS m/z : 447 ($M+H$) $^+$.

実施例 72

4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアルデヒド 3-ヨード-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



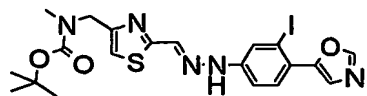
3-ヨード-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (200 mg) のエタノール溶液 (10 ml) に 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアルデヒド (136 mg) を加え、1 晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール=100：5 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (127 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.36 (3H, s), 2.58 (4H, s), 3.29 (4H, s), 6.92 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.69 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.41 (1H, s), 10.64 (1H, s).

ESI-MS m/z : 488 ($M+H$) $^+$.

実施例 73

tert-ブチル N-メチル-N-{2-[3-ヨード-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノメチル]チアゾール-4-イルメチル}カルバメート



3-ヨード-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (250 mg) のエタノール溶液 (10 ml) に tert-ブチル N-(2-ホルミルチアゾール-4-イルメチル)-N-メチルカルバメート (213 mg) を加え、1 晩加熱還流した。

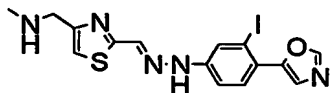
溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール＝１００：５溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物（２３０ｍｇ）を褐色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ （４００MHz, CDCl_3 ） δ ：１．２６（９H, s），２．９６（３H, s），４．５２（２H, s），７．０１（１H, s），７．１５（１H, dd, $J=2.2$ and ８．５Hz），７．４７（１H, d, $J=8.5$ Hz），７．６４（１H, s），７．７３（１H, d, $J=2.2$ Hz），７．９２（１H, bs），７．９３（１H, s）．

ESI-MS m/z ：５４０（ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$ ．

実施例 74

４－（N-メチルアミノメチル）チアゾール-２-イルカルボキシアルデヒド ３-ヨード-４-（オキサゾール-５-イル）フェニルヒドラゾン



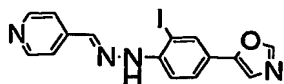
tert-ブチル N-メチル-N-〔２-[３-ヨード-４-(オキサゾール-５-イル)フェニルヒドラゾノメチル]チアゾール-４-イルメチル〕カルバメート（２３０ｍｇ）のメタノール溶液（１ml）に０℃にて塩酸／メタノール溶液（５ml）を加え、１時間室温にて撹拌した。溶媒を留去して得られる残渣物に１規定水酸化ナトリウムを加え、クロロホルム-メタノール（１０：１，v/v）にて抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール＝１０：１溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物（６６ｍｇ）を黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ （４００MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：２．３４（３H, s），３．７７（２H, s），７．１５（１H, d, $J=8.3$ Hz），７．３７（１H, s），７．４７（１H, d, $J=8.3$ Hz），７．５５（１H, s），７．６７（１H, s），８．０７（１H, s），８．３０（１H, s），８．４３（１H, s），１１．１５（１H, s）．

ESI-MS m/z ：４４０（ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$ ．

実施例 75

４-ピリジンカルボキシアルデヒド ２-ヨード-４-(オキサゾール-５-イル)フェニルヒドラゾン



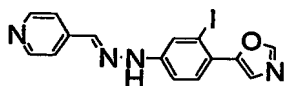
2-ヨード-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (194 mg) のエタノール溶液 (5 ml) に4-ピリジンカルボキシアリデヒド (62 μ l) を加え、1晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をろ取後、エタノールにて洗浄し、標記化合物 (135 mg) を赤色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.26 (1H, s), 7.54 (2H, d, $J=6.9$ Hz), 7.57 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.59 (1H, d, $J=1.8$ and 8.1 Hz), 7.81 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.00 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.33 (1H, s), 8.63 (2H, d, $J=6.9$ Hz).

ESI-MS m/z : 391 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例76

4-ピリジンカルボキシアリデヒド 3-ヨード-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



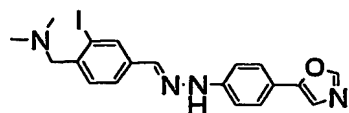
3-ヨード-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (200 mg) のエタノール溶液 (5 ml) に4-ピリジンカルボキシアリデヒド (66 μ l) を加え、1晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をろ取後、エタノールにて洗浄し、標記化合物 (172 mg) を赤色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.16 (1H, dd, $J=2.2$, 7.1 Hz), 7.49 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 7.52 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 7.65 (2H, s), 7.78 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.94 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.62 (2H, d, $J=5.8$ Hz).

ESI-MS m/z : 391 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例77

4-(ジメチルアミノメチル)-3-ヨードベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



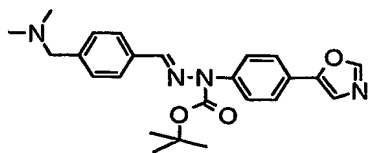
4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (170 mg) のエタノール溶液 (10 ml) に 4-(ジメチルアミノメチル)-3-ヨードベンズアルデヒド (310 mg) を加え、1 晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=1：3 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (250 mg) を橙黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.31 (6H, s), 3.47 (2H, s), 7.16 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.22 (1H, s), 7.39 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.59 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.12 (1H, s).

ESI-MS m/z : 447 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 78

N'-[4-(ジメチルアミノメチル)ベンジリデン]-N-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニル]ヒドラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル



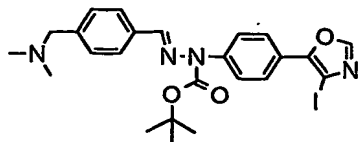
4-(ジメチルアミノメチル)ベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン (1.10 g) を THF (20 ml) に溶解し、室温にて $(\text{Boc})_2\text{O}$ (875 mg) を加え、2 時間攪拌した。溶媒を留去してフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=20：1~9：1) に付し、得られた固形物をジエチルエーテルで洗浄して、標記化合物 (1.11 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.22 (6H, s), 3.41 (2H, s), 7.26 (4H, m), 7.33 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.79 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.97 (1H, s).

ESI-MS m/z : 421 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 79

N' - [4 - (ジメチルアミノメチル) ベンジリデン] - N - [4 - (4 - ヨードオキサゾール - 5 - イル) フェニル] ヒドラジンカルボン酸 tert - ブチルエステル



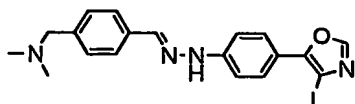
アルゴン置換下、N' - [4 - (ジメチルアミノメチル) ベンジリデン] - N - [4 - (オキサゾール - 5 - イル) フェニル] ヒドラジンカルボン酸 tert - ブチルエステル (400 mg) の THF (8 ml) および 1, 3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノン (4 ml) の混合溶液に、-20℃にて 1 M リチウムヘキサメチルジシラジド / THF 溶液 (1.05 ml) を加え、同温にて 2 時間攪拌した。反応液を -40℃に冷却後、ヨウ素 (362 mg) の THF 溶液 (2 ml) を加えて 0℃にて 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (80 ml) を加えた後、クロロホルム (80 ml) で 3 回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去してフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 15 : 1) に付し、得られた画分 (原料および標記化合物の混合物) をメタノール : 水 = 95 : 5 にて再結晶することにより、標記化合物 (192 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.51 (9H, s), 2.22 (6H, s), 3.41 (2H, s), 7.22 - 7.35 (5H, m), 7.58 (2H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.93 (1H, s), 8.13 (2H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 547 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

実施例 80

4 - (ジメチルアミノメチル) ベンズアルデヒド 4 - (4 - ヨードオキサゾール - 5 - イル) フェニルヒドラゾン



N' - [4 - (N, N - ジメチルアミノメチル) ベンジリデン] - N - [4 - (4 - ヨードオキサゾール - 5 - イル) フェニル] ヒドラジンカルボン酸 tert - ブチルエステル (188 mg) のジクロロメタン溶液 (3 ml) に、室温にてトリフルオロ酢酸 (1 ml) を加え室温にて 3 時間攪拌した。飽和重曹水 (40 ml) を加えた後クロ

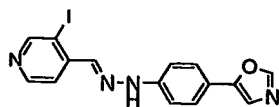
ロホルム（40ml）で2回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝9：1）に付し、ジエチルエーテルにて再結晶して、標記化合物（108.6mg）を黄褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.29 (6H, s), 3.49 (2H, s), 7.18 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.34 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.73 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.87 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

ESI-MS m/z : 447 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例81

3-ヨード-4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



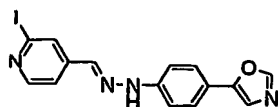
4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン（116mg）のエタノール溶液（20ml）に3-ヨードピリジン-4-カルボキシアルデヒド（154mg）を加え、1.5時間加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、ジクロロメタン：メタノール＝20：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（204mg）を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.23 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.50 (1H, s), 7.63 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.00 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.43 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.86 (1H, s), 11.35 (1H, s).

FAB-MS m/z : 391 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例82

2-ヨード-4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



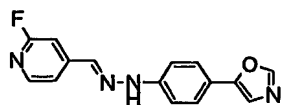
4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン(70mg)のエタノール溶液(15ml)に2-ヨード-4-ピリジンカルボキシアルデヒド(114mg)を加え、2時間加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、ジクロロメタン：メタノール=20：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(139mg)を赤褐色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 7.23 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.50 (1H, s), 7.62 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 7.76 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.30 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.36 (1H, s), 11.19 (1H, s).

FAB-MS m/z : 391 ($M+H$) $^+$.

実施例83

2-フルオロ-4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



2-フルオロ-N-メトキシ-N-メチル-4-ピリジンカルボキサミド(400mg)のテトラヒドロフラン溶液(10ml)に-78℃にてジイソブチル水素化アルミニウム(5.7ml)を滴下し、同温にて1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(3.0ml)を滴下後、室温にて1時間攪拌し、硫酸マグネシウム、ジエチルエーテルを加えて更に1時間攪拌した。セライトろ過後、溶媒を留去して得られる残渣物を分離精製することなく次の反応に用いた。

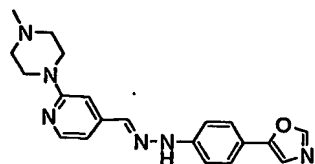
上記残渣物をエタノールに溶解し、4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン(380mg)を加え、1晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物にジクロロメタンを加え、析出する固形物をろ取後、ジエチルエーテルにて洗浄し、乾燥して標記化合物(153mg)を赤色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 7.24 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.35 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.60 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.62 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.87 (1H, s), 8.19 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.35 (1H, s), 11.15 (1H, s).

ESI-MS m/z : 283 (M^++H).

実施例84

2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



N-メトキシ-N-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-ピリジンカルボキサミド (540 mg) の THF 溶液 (10 ml) に -78℃ にて ジイソブチル水素化アルミニウム (5.4 ml) を滴下し、同温にて 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (3.0 ml) を滴下後、室温にて 1 時間攪拌し、硫酸マグネシウム、ジエチルエーテルを加えて更に 1 時間攪拌した。セライトろ過後、溶媒を留去して得られる残渣物を分離精製することなく次の反応に用いた。

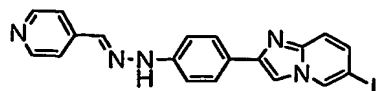
上記残渣物をエタノールに溶解し、4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (357 mg) を加え、1 晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物にジクロロメタンを加え、析出する固形物をろ取後、ジエチルエーテルにて洗浄、乾燥して標記化合物 (127 mg) を赤色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.22 (3H, s), 2.41 (4H, t, $J=5.1$ Hz), 3.51 (4H, t, $J=5.1$ Hz), 6.96 (1H, s), 6.97 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.18 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.46 (1H, s), 7.60 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.77 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.33 (1H, s), 10.85 (1H, s).

ESI-MS m/z : 363 ($M+H$) $^+$.

実施例 85

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルヒドラゾン



4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルヒドラジン (110 mg) をエタノール (8 ml) に溶解し、4-ピリジンカルボキシアルデヒド (29.4 μ l) を加え 60℃ にて 1.5 時間加熱還流した。溶媒を留去後フラッシュ

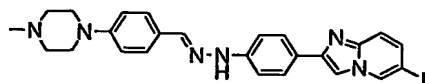
シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）に付し、得られた固形物をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物（39.6mg）を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 7.18 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.38 (2H, s), 7.59 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 7.83 (1H, s), 7.84 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.18 (1H, s), 8.53 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 8.86 (1H, s), 10.92 (1H, s).

ESI-MS m/z : 440 ($M+H$) $^+$.

実施例86

4-（4-メチルピペラジン-1-イル）ベンズアルデヒド 4-（6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）フェニルヒドラゾン



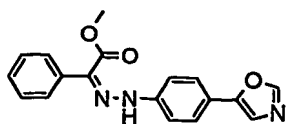
4-（6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）フェニルヒドラジン（108mg）をエタノール（8ml）に溶解し、4-（4-メチルピペラジン-1-イル）ベンズアルデヒド（74.2mg）を加え60℃にて1.5時間加熱還流した。溶媒を留去後フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）に付し、得られた固形物をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物（26.0mg）を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 2.21 (3H, s), 2.45 (4H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 3.18 (4H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 6.94 (2H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.06 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.36 (2H, s), 7.49 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.77 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.79 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.85 (1H, s), 10.22 (1H, s).

ESI-MS m/z : 537 ($M+H$) $^+$.

実施例87

2-〔4-（オキサゾール-5-イル）フェニルヒドラゾノ〕フェニル酢酸 メチルエステル Z体



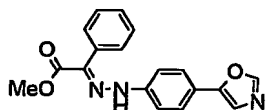
4-（オキサゾール-5-イル）フェニルヒドラジン（102mg）を60%酢酸水溶液（10ml）に溶解し、室温にてフェニルグリオキシル酸メチルエステル（165mg）を加え2時間攪拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチル（60ml）で希釈し、水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：アセトン＝2：1～1：1）に付し、標記化合物（112mg）を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz, CDCl_3 ） δ ：3.89（3H, s）, 7.27（1H, s）, 7.33（2H, d, $J=8.8\text{Hz}$ ）, 7.39（3H, m）, 7.62（2H, d, $J=8.8\text{Hz}$ ）, 7.63（2H, $J=6.8\text{Hz}$ ）, 7.88（1H, s）, 12.5（1H, s）.

ESI-MS m/z ：322（ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$.

実施例88

2-〔4-（オキサゾール-5-イル）フェニルヒドラゾノ〕フェニル酢酸メチルエステル E体

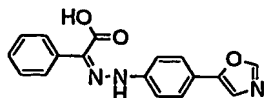


実施例87において副生成物として標記化合物（6.9mg）を黄色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ （400MHz, CDCl_3 ） δ ：3.88（3H, s）, 7.19（2H, d, $J=8.6\text{Hz}$ ）, 7.25（1H, s）, 7.35（2H, d, $J=7.4\text{Hz}$ ）, 7.51（1H, t, $J=7.4\text{Hz}$ ）, 7.56（2H, d, $J=7.4\text{Hz}$ ）, 7.57（2H, d, $J=8.6\text{Hz}$ ）, 7.86（1H, s）, 8.16（1H, s）.

ESI-MS m/z ：322（ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$.

実施例89

2-〔4-（オキサゾール-5-イルフェニル）ヒドラゾノ〕フェニル酢酸



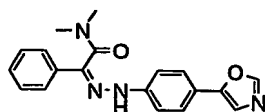
2- [4-オキサゾール-5-イルフェニル] ヒドラゾノ] フェニル酢酸 メチルエステル (73.3 mg) を THF (6 ml) に溶解し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (800 μ l) を加え、室温にて15時間攪拌した。1 M 塩酸水 (800 μ l) を加えて中和した後、THFを留去した。水 (30 ml) を加えてクロロホルム：メタノール = 9 : 1 (30 ml) で3回抽出し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られた固形物を、ジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物 (60.0 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.37 (5H, m), 7.54 (1H, s), 7.65 (4H, m), 8.36 (1H, s), 12.05 (1H, s).

ESI-MS m/z : 308 (M+H) $^+$.

実施例 90

N, N-ジメチル-2- [4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾノ] -2-フェニルアセトアミド



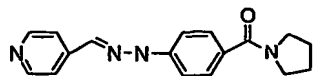
2- [4- (オキサゾール-5-イルフェニル) ヒドラゾノ] フェニル酢酸 (36.5 mg) をジクロロメタン (6 ml) および DMF (2 ml) に溶解し、NMM (15.7 μ l)、ジメチルアミン塩酸塩 (11.6 mg)、HOBt (21.8 mg) を加えた後、EDC·HCl (27.3 mg) を加えて室温にて2時間攪拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチル (60 ml) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水、飽和重曹水、食塩水 (各20 ml) で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去してフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 40 : 1 ~ 20 : 1) に付し、得られた固形物をジイソプロピルエーテルで洗浄して、標記化合物 (31.6 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 2.88 (3H, s), 3.20 (3H, s), 7.21 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.23 (1H, s), 7.40 (3H, m), 7.58 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.65 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.87 (1H, s), 8.44 (1H, s).

ESI-MS m/z : 335 (M+H) $^+$.

実施例 91

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(ピロリジン-1-イルカルボニル) フェニルヒドラゾン



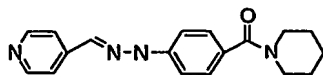
4-(N'-ピリジン-4-イルメチレンヒドラジノ)安息香酸(241mg)、EDC・HCl(249mg)およびDMAP(244mg)のジクロロメタン溶液(20ml)-DMF溶液(20ml)に氷冷下、ピロリジン(74.7mg)を加えて室温にて24時間撹拌した。反応液を減圧下、濃縮し残渣にクロロホルム(100ml)を加え、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の順に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール=20：1～10：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(276mg)を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.66-2.10 (4H, m), 3.41-3.78 (4H, m), 7.11 (2H, m), 7.48-7.53 (4H, m), 7.62 (1H, s), 8.58 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 8.61 (1H, s).

FAB-MS m/z : 295 ($M+H$) $^+$.

実施例92

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(ピペリジン-1-イルカルボニル) フェニルヒドラゾン



4-(N'-ピリジン-4-イルメチレンヒドラジノ)安息香酸(241mg)、EDC・HCl(249mg)およびDMAP(244mg)のジクロロメタン溶液(20ml)-DMF溶液(20ml)に氷冷下、ピペリジン(89.4mg)を加えて室温にて24時間撹拌した。反応液を減圧下、濃縮し残渣にクロロホルム(100ml)を加え、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の順に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール=20：1～10：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(270mg)を結晶性固体として得た。

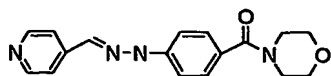
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.35-1.75 (6H, m), 3.24-3.90 (4H, m), 7.11 (2H, m), 7.35 (2H, m), 7.4

9 (2H, dd, $J=4.6\text{ Hz}$, 2.0 Hz), 7.59 (1H, s), 8.58 (2H, d, $J=4.6\text{ Hz}$), 8.59 (1H, s).

FAB-MS m/z : 309 (M+H)⁺.

実施例 93

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(モルホリノカルボニル)フェニルヒドラゾン



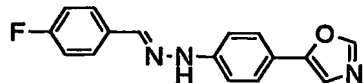
4-(N'-ピリジン-4-イルメチレンヒドラジノ)安息香酸 (241 mg)、EDC·HCl (249 mg) および DMAP (244 mg) のジクロロメタン溶液 (20 ml) - DMF 溶液 (20 ml) に氷冷下、モルホリン (91.5 mg) を加えて室温にて 21 時間攪拌した。反応液を減圧下、濃縮し残渣にクロロホルム (100 ml) を加え、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の順に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール = 20 : 1 ~ 10 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (277 mg) を結晶性固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 3.38-3.70 (8H, m), 7.15 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.35 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 7.86 (1H, s), 8.55 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 11.02 (1H, s).

FAB-MS m/z : 311 (M+H)⁺.

実施例 94

4-フルオロベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



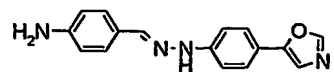
4-フルオロベンズアルデヒドを用い、実施例 31 と同様の操作を行い、標記化合物を黄褐色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.05 (2H, t, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.19 (1H, s), 7.53 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.61 (2H, dd, $J=8.8\text{ Hz}$, 6.0 Hz), 7.63 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.95 (1H, br s).

FAB-MS m/z : 282 (M+H)⁺

実施例 9 5

4-アミノベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



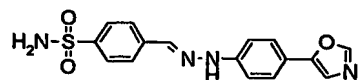
N-{4-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノメチル]フェニル}アセタミド(80mg)を1規定塩酸-エタノール溶液(10ml)に溶解し、80℃にて2時間攪拌した。冷却後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し標記化合物(20mg)を暗橙色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 6.63 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.06 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.37 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.39 (1H, s), 7.53 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.75 (1H, s), 8.29 (1H, s), 10.21 (1H, br s).

FAB-MS m/z : 279 ($M+H$) $^+$.

実施例 9 6

4-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノメチル]ベンゼンスルホンアミド



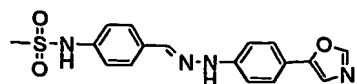
参考例107で得た化合物を利用し、実施例35と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 7.19 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.36 (2H, br s), 7.47 (1H, s), 7.60 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.82 (4H, s), 7.93 (1H, s), 8.34 (1H, s), 10.86 (1H, s).

ESI-MS m/z : 343 ($M+H$) $^+$.

実施例 9 7

N-{4-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノメチル]フェニル}メタンスルホンアミド



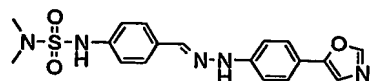
参考例 110 で得た化合物を利用し、実施例 35 と同様の操作を行い、標記化合物を橙色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 3.02 (3H, s), 7.13 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.43 (1H, s), 7.57 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.86 (1H, s), 8.32 (1H, s), 9.87 (1H, br s), 10.53 (1H, s).

ESI-MS m/z : 357 ($M+H$) $^+$.

実施例 98

N- {4- [4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾノメチル] フェニル} -N', N'-ジメチルスルホンアミド



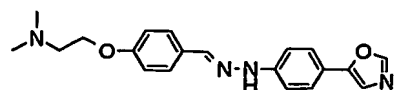
参考例 113 で得た化合物を利用し、実施例 35 と同様の操作を行い、標記化合物を橙色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 2.71 (6H, s), 7.12 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.22 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.43 (1H, s), 7.57 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.84 (1H, s), 8.32 (1H, s), 10.00 (1H, br s), 10.50 (1H, s).

ESI-MS m/z : 386 ($M+H$) $^+$.

実施例 99

4- [2- (N, N-ジメチルアミノ) エトキシ] ベンツアルデヒド 4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾン



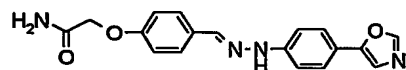
参考例 110 で得た化合物を利用し、実施例 35 と同様の操作を行い、標記化合物を褐色固形物として得た。

Anal. Calcd for $C_{21}H_{22}N_4O_2 \cdot 1.15HCl \cdot 1.35H_2O$:
C, 57.65; H, 5.95; Cl, 9.78; N, 13.45.

Found: C, 57.71; H, 5.95; Cl, 9.68; N, 13.77.

実施例 100

2- {4- [4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾノメチル] フェノキシ} アセトアミド



4-ヒドロキシベンズアルデヒド (1.22 g)、2-ヨードアセトアミド (1.85 g) および炭酸カリウム (2.76 g) をアセトン (40 ml) 中、2時間加熱還流した。不溶物を濾過し、濾液を濃縮して標記化合物 (1.79 g) を白色粉末として得た。このものは分離精製することなく次の反応に用いた。

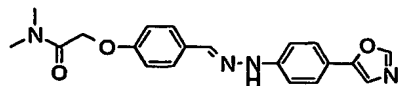
4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラジン (180 mg) 及び上記化合物 (180 mg) をエタノール (24 ml) に溶解し、4時間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル溶出部より標記化合物 (70 mg) を淡黄色粉末として得た。

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.45 (2H, s), 6.97 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.10 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.40 (1H, br s), 7.42 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.55 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.60 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.85 (1H, s), 8.31 (1H, s), 10.44 (1H, s).

FAB-MS m/z : 337 ($M+H$) $^+$.

実施例 101

N, N-ジメチル-2- {4- [4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾノメチル] フェノキシ} アセトアミド



4-ヒドロキシベンズアミド (1.22 g)、2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミド (1.22 g) および炭酸カリウム (1.38 g) をアセトン (40 ml) 中、3 時間加熱還流した。不溶物を濾過し、濾液を濃縮して残渣 (2.07 g) を淡黄色粉末として得た。このものは分離精製することなく、そのまま次の反応に用いた。

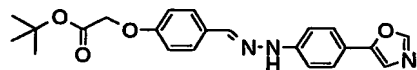
4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (180 mg) 及び上記化合物 (180 mg) をエタノール (24 ml) に溶解し、4 時間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル溶出部より標記化合物 (70 mg) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.84 (3H, s), 2.99 (3H, s), 4.83 (2H, s), 6.93 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.10 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.41 (1H, s), 7.55 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.57 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.84 (1H, s), 8.30 (1H, s), 10.42 (1H, s).

FAB-MS m/z : 365 ($M+H$) $^+$.

実施例 102

tert-ブチル {4-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノメチル]フェノキシ}アセテート



4-ヒドロキシベンズアルデヒド (1.22 g)、2-ブロモ酢酸第3級ブチルエステル (1.95 g) および炭酸カリウム (2.76 g) をDMF (24 ml) 中、90°C にて2時間加熱撹拌した。酢酸エチルで抽出し、1規定塩酸で2回洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮し、標記化合物 (2.34 g) を無色結晶性粉末として得た。このものは分離精製することなく、そのまま次の反応に用いた。

4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (120 mg) 及び上記化合物 (160 mg) をエタノール (24 ml) に溶解し、4 時間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにて分離精製しn-ヘキサン:酢酸エチル=1:1 溶出部より標記化合物 (210 mg) を淡黄色粉末として得た。

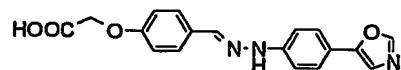
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.42 (9H, s), 4.67 (2H, s), 6.92 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.10 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.42 (1H, s), 7.55 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.59

(2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 8.30 (1H, s), 10.44 (1H, s).

FAB-MS m/z : 394 ($M+H$)⁺.

実施例103

4-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノメチル]フェノキシ酢酸

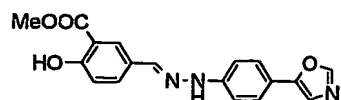


tert-ブチル {4-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノメチル]フェノキシ}アセテート (140mg) をジクロロメタン (12ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (12ml) を加え、室温下1時間攪拌した。溶媒を留去し、標記化合物 (190mg) を黄褐色粉末として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 4.70 (2H, s), 6.93 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.10 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.41 (1H, s), 7.55 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 8.30 (1H, s), 10.43 (1H, s).

実施例104

メチル 2-ヒドロキシ-5-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノメチル]ベンゾエート



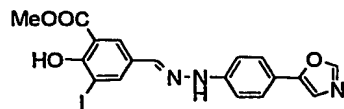
参考例115で得た化合物を利用し、実施例35と同様の操作を行い、標記化合物を赤色固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 3.29 (3H, s), 7.04 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.43 (1H, s), 7.57 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.87 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.99 (1H, s), 8.32 (1H, s), 10.52 (1H, s), 10.60 (1H, br s).

ESI-MS m/z : 338 ($M+H$)⁺.

実施例105

メチル 2-ヒドロキシ-3-ヨード-5-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノメチル]ベンゾエート



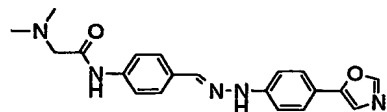
参考例116で得た化合物を利用し、実施例35と同様の操作を行い、標記化合物を赤色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 3.97 (3H, s), 7.14 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.43 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.83 (1H, s), 8.06 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 8.32 (1H, s), 8.36 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 10.63 (1H, s), 11.38 (1H, s).

ESI-MS m/z : 464 ($M+H$) $^+$.

実施例106

2-ジメチルアミノ-N-{4-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノメチル]フェニル}アセトアミド



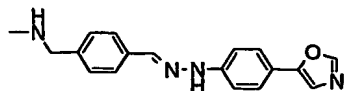
参考例118で得た化合物を利用し、実施例35と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 2.28 (6H, s), 3.32 (2H, s), 7.13 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.43 (1H, s), 7.57 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.70 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 8.32 (1H, s), 9.81 (1H, s), 10.51 (1H, s).

ESI-MS m/z : 364 ($M+H$) $^+$.

実施例107

4-(N-メチルアミノメチル)ベンツアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



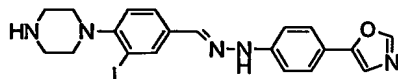
参考例 122 で得た化合物を利用し、実施例 47 と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.27 (3H, s), 3.66 (2H, s), 7.14 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.34 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.44 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.61 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.89 (1H, s), 8.33 (1H, s), 10.55 (1H, s).

ESI-MS m/z : 307 ($M+H$) $^+$.

実施例 108

3-ヨード-4-(ピペラジニン-1-イル)ベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



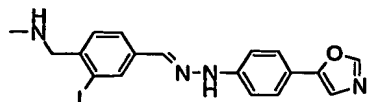
参考例 128 で得た化合物を利用し、実施例 47 と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.87 (8H, br s), 7.10 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.13 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.43 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J=2.0$ Hz, $J=8.3$ Hz), 7.80 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.32 (1H, s), 10.59 (1H, s).

ESI-MS m/z : 474 ($M+H$) $^+$.

実施例 109

3-ヨード-4-(N-メチルアミノメチル)ベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (200 mg) のエタノール溶液 (10 ml) に tert-ブチル (4-ホルミル-2-ヨードベンジル)メチルカルバメート (430 mg) を加え、1 晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物

をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物（568mg）を黄色アモルファスとして得、このものは更に精製することなく、そのまま次の反応に用いた。

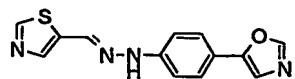
上記アモルファス（568mg）のメタノール溶液（3ml）に0℃にて飽和塩酸メタノール溶液（5ml）を加え、室温にて1晩攪拌した。溶媒を留去して得られる残渣物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて液性をアルカリ性とし、クロロホルム：メタノール（10：1）混合溶媒にて抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール：水＝15：3：1混合溶液の下層部溶出部より得られる分画を減圧濃縮し、残渣物をジエチルエーテルにて洗浄してろ取し、乾燥して標記化合物（267mg）を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 2.32 (3H, s), 3.63 (2H, s), 7.16 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.44 (1H, s), 7.59 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.83 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.33 (1H, s), 10.68 (1H, s).

ESI-MS m/z : 433 ($M+H$) $^+$.

実施例110

チアゾール-5-カルボキシアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



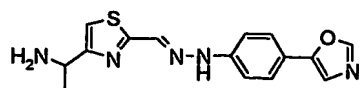
チアゾール-5-カルボキシアルデヒドを用い、実施例35と同様の操作を行い、標記化合物を黄褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl $_3$) δ : 7.08 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.45 (1H, s), 7.59 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.07 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.33 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.79 (1H, s).

FAB-MS m/z : 271 ($M+H$) $^+$.

実施例111

4-(1-アミノエチル)チアゾール-2-カルボキシアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン

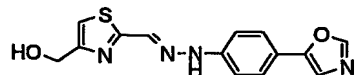


tert-ブチル (1- {2- [4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾノメチル] チアゾール-4-yl} エチル) カルバメート (120mg) をジクロロメタン (20ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (20ml) を加え、室温下1時間攪拌した。溶媒を留去し、標記化合物 (190mg) を黄褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.32 (3H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 4.05 (1H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.30 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.63 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.04 (1H, s), 8.35 (1H, s), 11.08 (1H, s).
FAB-MS m/z : 414 ($M+H$) $^+$.

実施例112

4-ヒドロキシメチルチアゾール-2-カルボキシアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾン



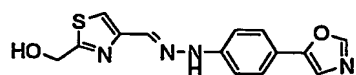
参考例137で得た化合物を利用し、実施例47と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 4.55 (2H, s), 7.14 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.34 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.63 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.05 (1H, s), 8.34 (1H, s), 11.09 (1H, s).

ESI-MS m/z : 300 M^+ .

実施例113

2-ヒドロキシメチルチアゾール-4-カルボキシアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾン



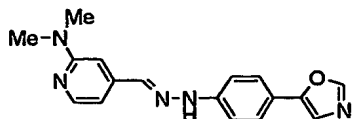
参考例139で得た化合物を利用し、実施例35と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 4.75 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 6.10 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.44 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.80 (1

H, s), 7.97 (1H, s), 8.33 (1H, s), 10.62 (1H, s).
ESI-MS m/z : 300 M^+ .

実施例114

2-ジメチルアミノ-4-ピリジンカルキシアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



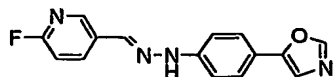
参考例141で得た化合物を利用し、実施例35と同様の操作を行い、標記化合物を赤色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 3.66 (6H, s), 6.77 (1H, s), 6.91 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.47 (1H, s), 7.61 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.79 (1H, s), 8.05 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.34 (1H, s), 10.84 (1H, s).

ESI-MS m/z : 308 ($M+H$) $^+$.

実施例115

6-フルオロ-3-ピリジンカルキシアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



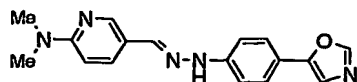
参考例144で得た化合物を利用し、実施例35と同様の操作を行い、標記化合物を赤色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 7.18 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.22 (1H, dd, $J=2.5\text{Hz}$, 8.5Hz), 7.46 (1H, s), 7.59 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.94 (1H, s), 8.32 (1H, dt, $J=2.5\text{Hz}$, 8.5Hz), 8.33 (1H, s), 8.46 (1H, s), 10.80 (1H, s).

ESI-MS m/z : 283 ($M+H$) $^+$.

実施例116

6-ジメチルアミノ-3-ピリジンカルキシアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



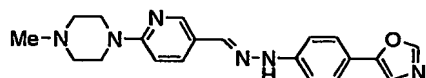
参考例 1 4 1 で得た化合物を利用し、実施例 3 5 と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.07 (6H, s), 6.70 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.22 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.41 (1H, s), 7.55 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.81 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.24 (1H, s), 8.30 (1H, s), 10.33 (1H, s).

ESI-MS m/z : 308 ($M+H$) $^+$.

実施例 1 1 7

6-(4-メチルピペラジーン-1-イル)-3-ピリジンカルキシアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



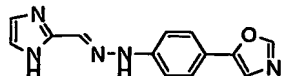
参考例 1 4 8 で得た化合物を利用し、実施例 3 5 と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.22 (3H, s), 2.39 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.54 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 6.88 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.09 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.41 (1H, s), 7.55 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.81 (1H, s), 7.90 (1H, dd, $J=2.2$ Hz, 8.8 Hz), 8.27 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.30 (1H, s), 10.39 (1H, s).

ESI-MS m/z : 363 ($M+H$) $^+$.

実施例 1 1 8

1H-イミダゾール-2-イルカルボキシアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (150 mg) のエタノール溶液 (10 ml) に 1-トリチル-1H-イミダゾール-2-イルカルボキシアルデヒド (290 mg) を加え、1 晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄して、ヒドラゾン誘導体 (152 mg) を異性体の混合物とし

て得た。このものは分離精製することなく、次の反応に用いた。

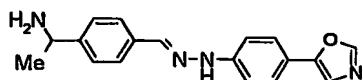
上記化合物 (152 mg) のメタノール溶液 (5 ml) に 0℃ にて飽和塩酸メタノール溶液 (3 ml) を加え、室温にて 1 晩攪拌した。溶媒を留去して得られる残渣物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて液性をアルカリ性とし、クロロホルム-メタノール (10 : 1) 混合溶媒にて抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン : メタノール = 20 : 1 溶出部より得られる分画を減圧濃縮し、残渣物をジエチルエーテルにて洗浄してろ取し、乾燥して標記化合物 (38 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.98 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.20 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.46 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.77 (1H, s), 8.32 (1H, s), 10.63 (1H, s), 12.35 (1H, s).

ESI-MS m/z : 474 ($M+H$) $^+$.

実施例 119

4-(1-アミノエチル)ベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



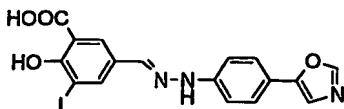
参考例 153 で得た化合物を利用し、実施例 47 と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.25 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 3.32 (2H, s), 3.99 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 7.13 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.39 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.44 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.59 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.89 (1H, s), 8.32 (1H, s), 10.53 (1H, s).

ESI-MS m/z : 307 ($M+H$) $^+$.

実施例 120

2-ヒドロキシ-3-ヨード-5-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノメチル]安息香酸



参考例 121 で得た化合物を利用し、実施例 35 と同様の操作を行い、標記化合物を

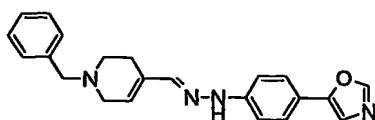
赤色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.13 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.42 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.82 (1H, s), 8.05 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.32 (1H, s), 10.57 (1H, s).

ESI-MS m/z : 450 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例121

1-ベンジル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-カルボキシアルデヒド
4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



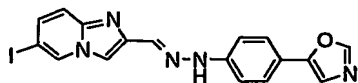
参考例154で得た化合物を利用し、実施例35と同様の操作を行い、標記化合物を
橙色粉状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.38-2.42 (2H, m), 2.58 (2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 3.03-3.07 (2H, m), 3.59 (2H, s), 5.92 (1H, s), 7.00 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.24-7.28 (1H, m), 7.33 (4H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 7.40 (1H, s), 7.53 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.57 (1H, s), 8.30 (1H, s), 10.24 (1H, s).

ESI-MS m/z : 359 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例122

6-ヨードイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキシアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



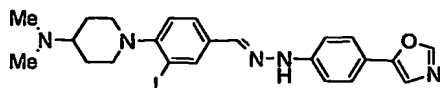
参考例158で得た化合物を利用し、実施例35と同様の操作を行い、標記化合物を
褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.12 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.44 (1H, s), 7.50-7.64 (2H, m), 7.96 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.89 (1H, s), 10.85 (1H, s).

ESI-MS m/z : 430 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 1 2 3

4- (4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル) -3-ヨードベンズアルデヒド 4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾン



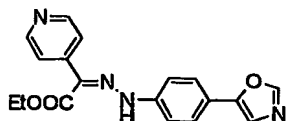
参考例 1 5 9 で得た化合物を利用し、実施例 3 5 と同様の操作を行い、標記化合物を黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.60 (2H, q, $J=10.4$ Hz), 1.87 (2H, d, $J=11.2$ Hz), 2.23 (6H, s), 2.64 (2H, t, $J=11.2$ Hz), 3.25 (2H, d, $J=10.5$ Hz), 3.38 (1H, q, $J=11.2$ Hz), 7.11 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.13 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.43 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.80 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.32 (1H, s), 10.59 (1H, s).

ESI-MS m/z : 516 (M+H) $^+$.

実施例 1 2 4

2- [4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾノ] ピリジン-4-イル酢酸エチルエステル Z 体



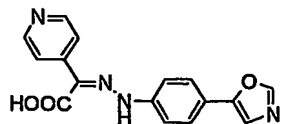
オキシピリジン-4-イル酢酸エチルエステル (438 mg) を 60% 酢酸水溶液 (15 ml) に溶解し、室温にて 4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラジン (164 mg) を加えて 2 時間撹拌した。溶媒を留去してクロロホルム:メタノール=9:1 (90 ml) で希釈し、飽和重曹水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去して得られた固形物をエタノールで再結晶し、標記化合物 (240 mg) を黄褐色針状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 4.41 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 7.29 (1H, s), 7.36 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.64 (4H, m), 7.89 (1H, s), 8.60 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 12.74 (1H, s).

ESI-MS m/z : 337 (M+H) $^+$.

実施例 1 2 5

2- [4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾノ] ピリジン-4-イル酢酸
塩酸塩 Z体



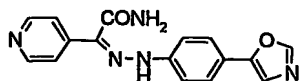
2- [4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾノ] ピリジン-4-イル酢酸エチルエステル Z体 (204 mg) を THF (6 ml) に溶解し、室温にて 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加えて 2 時間攪拌した。反応系に 1 N 塩酸水 (1 ml) を加えた後、THF を留去し不溶物をろ取り水、エタノール、ジエチルエーテルで洗浄し、フリー体 (163 mg) を赤色固体として得た。フリー体 (48.1 mg) のエタノール懸濁溶液 (5 ml) に 1 N 塩酸エタノール (0.2 ml) を加え、室温で 3 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた固形物をジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物 (43.9 mg) を赤褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.65 (1H, s), 7.66 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.75 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.36 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 8.42 (1H, s), 8.78 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 13.0 (1H, s).

ESI-MS m/z : 309 ($M+H$) $^+$.

実施例 126

2- [4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾノ] ピリジン-4-イルアセトアミド E, Z 異性体 (1:1) 混合物



2- [4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾノ] ピリジン-4-イル酢酸塩酸塩 Z体 (96 mg) をジクロロメタン (8 ml) および DMF (2 ml) に溶解し、0℃にて NMM (76.6 μ l)、塩化アンモニウム (17.9 mg)、HOBT (51.2 mg) を加え 15 分攪拌後、EDC·HCl (64.1 mg) を加えた。室温にて 15 時間攪拌した後溶媒を留去し、酢酸エチル (90 ml) で希釈し、これを飽和重曹水、飽和食塩水 (各 45 ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒を留去してフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 20:1) に付し、得られた固形物をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (53 mg) を黄色固体として得た。

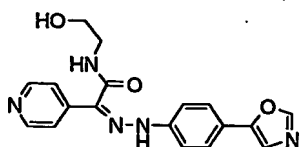
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.21 (0.5H, s), 7.3

0 (1H, d, $J=4.7$ Hz), 7.43 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.52 (2H, m), 7.57 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.73 (0.5H, br s), 8.01 (0.5H, br s), 8.13 (0.5H, br s), 8.34 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 8.58 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 8.68 (1H, d, $J=4.7$ Hz), 9.85 (0.5H, s), 11.01 (0.5H, s).

ESI-MS m/z : 308 (M+H)⁺.

実施例127

N-(2-ヒドロキシメチル)-2-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノ]ピリジン-4-イルアセトアミド E, Z異性体 (3:7) 混合物



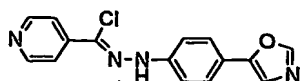
2-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノ]ピリジン-4-イル酢酸 (62.5 mg) をDMF (8 ml) に溶解し、室温にてNMM (26.7 μ l)、エタノールアミン (14.6 μ l)、HOBt (37.3 mg) を加えた後、EDC·HCl (46.6 mg) を加えて室温にて2時間攪拌した。溶媒を留去した後、クロロホルム：メタノール=9:1 (60 ml) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水、飽和重曹水、食塩水 (各20 ml) で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去してフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=20:1~9:1) に付し、得られた固形物をジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物 (47.6 mg), E, Z異性体 (3:7) 混合物を黄色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.61 (1.4H, m), 3.83 (0.6H, m), 6.32 (0.7H, br s), 7.25-7.33 (3.0H, m), 7.45 (0.3H, br s), 7.52 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 7.60 (2.0H, d, $J=8.5$ Hz), 7.87 (1H, s), 8.02 (0.3H, s), 8.66 (1.4H, d, $J=5.6$ Hz), 8.82 (0.6H, d, $J=5.9$ Hz), 12.84 (0.7H, s).

ESI-MS m/z : 355 (M+H)⁺.

実施例128

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾニルクロリド



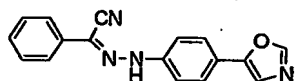
イソニコチン酸 N' - 4 - (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラジド (78.3 mg) を四塩化炭素 (10 ml) およびアセトニトリル (3 ml) に溶解し、トリフェニルホスフィン (183 mg) を加え、60℃にて2時間攪拌した。溶媒を留去して得られた固形物をアセトンで洗浄し、標記化合物 (72.6 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.87 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.41 (1H, s), 7.52 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.04 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 8.30 (1H, s), 8.89 (2H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 10.89 (1H, s).

ESI-MS m/z : 299 ($M+H$) $^+$.

実施例 129

4 - (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾノフェニルアセトニトリル



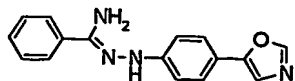
4 - (オキサゾール-5-イル) ベンゼンジアゾニウム テトラフルオロボレート (400 mg) の8%水酸化カリウム/エタノール懸濁溶液 (3.8 ml) に、0℃にてフェニルシアノ酢酸エチルエステル (1 ml) を滴下し同温のまま2時間攪拌した。反応系に水 (200 ml) を加え30分攪拌し、不溶物をろ取して水で洗浄した。乾燥後、得られた固形物をジエチルエーテルおよびヘキサンで洗浄して、標記化合物 (403 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 7.29 (1H, s), 7.31 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.39-7.46 (3H, m), 7.66 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.82 (2H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.90 (1H, s), 8.82 (1H, s).

ESI-MS m/z : 289 ($M+H$) $^+$.

実施例 130

ベンズアミド 4 - (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾン 塩酸塩



4 - (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾン (405 mg) のピリジン (8 ml) 溶液に、室温にてエチル ベンズイミデート 塩酸塩 (515 mg) を加え2時

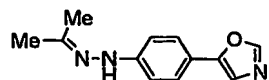
間攪拌した。反応液にジエチルエーテル (10 ml) 加え、淡赤色不溶物をろ取り 1 N 塩酸/エタノールで洗浄した。さらにエタノール、ジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物 (339 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.00 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.52 (1H, s), 7.55–7.68 (4H, m), 7.78 (1H, t, $J=7.1$ Hz), 7.92 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 8.36 (1H, s), 9.03 (1H, s), 9.58 (1H, br s), 9.92 (1H, br s), 11.79 (1H, br s).

ESI-MS m/z : 279 (M) $^+$.

実施例 131

プロパン-2-オン 4-(オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾン



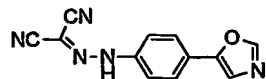
4-(オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾン (200 mg) をアセトン (8 ml) に溶解し、10分攪拌後溶媒を留去した。得られた固形物をジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物 (213 mg,) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 1.90 (3H, s), 2.07 (3H, s), 7.00 (1H, s), 7.08 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.19 (1H, s), 7.53 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.84 (1H, s).

ESI-MS m/z : 216 (M+H) $^+$.

実施例 132

2-[4-(オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾノ] マロノニトリル



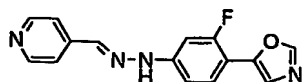
マロノニトリル (106 mg) のメタノール (3 ml) および水 (6 ml) の混合溶液に 0℃にて酢酸ナトリウム (274 mg) を加え 5分攪拌後、4-(オキサゾール-5-イル) ベンゼンジアゾニウム テトラフルオロボレート (345 mg) を加えた。0℃にて 30分、室温にてさらに 30分攪拌し、不溶物をろ取り水、エタノール、ジエチルエーテルで洗浄して、標記化合物 (229 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.55 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.67 (1H, s), 7.76 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 8.44 (1H, s), 13.1 (1H, br s).

ESI-MS m/z : 238 (M+H) $^+$.

実施例 133

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 3-フルオロ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン



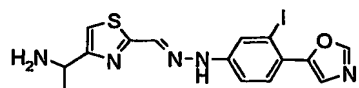
参考例 167 で得た化合物および 4-ピリジンカルボキシアルデヒドを用い、実施例 35 と同様の操作を行い、標記化合物を赤色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.02 (1H, dd, $J=2.0$ Hz, 8.3 Hz), 7.11 (1H, dd, $J=2.0$ Hz, 13.5 Hz), 7.35 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 7.63-7.68 (3H, m), 7.89 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.57 (2H, d, $J=6.1$ Hz), 11.18 (1H, s).

ESI-MS m/z : 282 (M^+).

実施例 134

4-(1-アミノエチル)チアゾール-2-カルボキシアルデヒド 3-ヨード-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



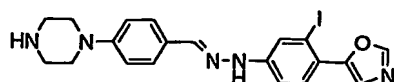
参考例 168 で得た化合物を利用し、実施例 47 と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.32 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 4.05 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J=2.2$ Hz, 8.5 Hz), 7.34 (1H, s), 7.48 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.56 (1H, s), 7.67 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.06 (1H, s), 8.46 (1H, s), 11.14 (1H, s).

ESI-MS m/z : 440 ($M+H$) $^+$.

実施例 135

4-(ピペラジーン-1-イル)ベンズアルデヒド 3-ヨード-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



参考例 168 で得た化合物を利用し、実施例 47 と同様の操作を行い、標記化合物を

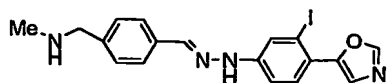
橙色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 2.83 (4H, br s), 3.11 (4H, br s), 6.94 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.50 (1H, s), 7.52 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.64 (1H, s), 7.82 (1H, s), 8.42 (1H, s), 10.42 (1H, s).

ESI-MS m/z : 474 ($M+H$) $^+$.

実施例136

4-(N-メチルアミノメチル)ベンツアルデヒド 3-ヨード-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



3-ヨード-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (220mg) のエタノール溶液 (10ml) に *tert*-ブチル (4-ホルミルベンジル) メチルカルバメート (182mg) を加え、1晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール=100：3 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (113mg) を黄色アモルファスとして得た。このものはそのまま次の反応に用いた。

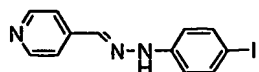
上記アモルファス (110mg) のメタノール溶液 (3ml) に0℃にて塩酸/メタノール溶液 (5ml) を加え、1時間室温にて攪拌した。溶媒を留去して得られる残渣物に1規定水酸化ナトリウムを加え、クロロホルム-メタノール (10：1, v/v) にて抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール：水=15：3：1 混合溶液の下層部溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (20mg) を黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 2.35 (3H, s), 3.82 (2H, s), 7.17 (1H, dd, $J=2.2\text{Hz}$, 8.6Hz), 7.37 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.52 (1H, s), 7.67 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.92 (1H, s), 8.43 (1H, s), 10.71 (1H, s).

ESI-MS m/z : 433 ($M+H$) $^+$.

実施例137

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-ヨードフェニルヒドラゾン

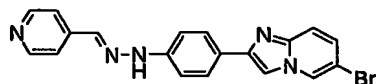


4-ヨードフェニルヒドラジンおよび4-ピリジンカルボキシアルデヒドを用い、実施例35と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 6.94 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.48 (2H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 7.53 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.68 (1H, s), 8.56 (2H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 9.52 (1H, s).
FAB-MS m/z : 324 (M) $^+$.

実施例138

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルヒドラゾン



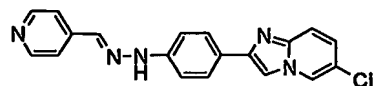
4-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルアミン (1.50g) を濃塩酸 (10ml) および水 (30ml) に溶解し、0℃にて亜硝酸ナトリウム (431mg) の水溶液 (5ml) をゆっくり滴下した。30分攪拌後、塩化スズ二水和物 (2.35g) の濃塩酸溶液 (5ml) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に28wt%アンモニア水を加えてアルカリ性にし、クロロホルム：メタノール=9：1 (300ml) にて2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して黄褐色固体を得た。

上記固体および4-ピリジンカルボキシアルデヒド (419 μ l) をエタノール (20ml) に溶解し、15時間加熱還流した。溶媒を留去した後フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=30：1～10：1) に付し、得られた固形物をジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物 (702mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.19 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 7.52 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 7.83 (1H, s), 7.86 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.22 (1H, s), 8.53 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.84 (1H, s), 10.93 (1H, s).
ESI-MS m/z : 392 M^+ .

実施例 139

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルヒドラゾン



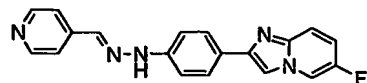
参考例 174 で得た化合物を利用し、実施例 35 と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.19 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J=9.5$ Hz, 2.2 Hz), 7.56 (1H, s), 7.57 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.59 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 7.83 (1H, s), 7.85 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.23 (1H, s), 8.53 (2H, d, $J=6.1$ Hz), 8.77 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 10.93 (1H, s).

ESI-MS m/z : 348 ($M+H$) $^+$.

実施例 140

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(6-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルヒドラゾン



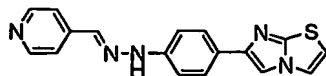
参考例 176 で得た化合物を利用し、実施例 138 と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.26 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J=4.6$ Hz, 2.2 Hz), 7.57 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 7.82 (1H, s), 7.84 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.25 (1H, s), 8.53 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 8.71 (1H, dd, $J=4.4$ Hz, 2.4 Hz), 10.92 (1H, s).

ESI-MS m/z : 332 ($M+H$) $^+$.

実施例 141

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(イミダゾ[2,1-b]チアゾール-6-イル)フェニルヒドラゾン



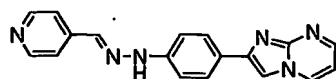
参考例 178 で得た化合物を利用し、実施例 138 と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 7.16 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 7.73 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.82 (1H, s), 7.91 (1H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 8.07 (1H, s), 8.53 (2H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 10.87 (1H, s).

FAB-MS m/z : 320 ($M+H$) $^+$.

実施例 142

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)フェニルヒドラゾン



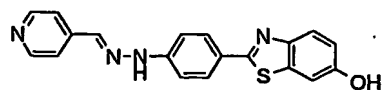
参考例 180 で得た化合物を利用し、実施例 35 と同様の操作を行い、標記化合物を黄褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 7.01 (1H, dd, $J=6.6\text{ Hz}$, 4.2 Hz), 7.21 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 7.90 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.23 (1H, s), 8.47 (1H, dd, $J=4.2\text{ Hz}$, 2.0 Hz), 8.54 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 8.91 (1H, dd, $J=6.8\text{ Hz}$, 2.0 Hz), 10.95 (1H, s).

ESI-MS m/z : 315 ($M+H$) $^+$.

実施例 143

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(6-ヒドロキシベンゾチアゾール-2-イル)フェニルヒドラゾン



参考例 183 で得た化合物を利用し、実施例 138 と同様の操作を行い、標記化合物を黄褐色固体として得た。

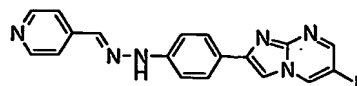
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 6.94 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.35 (1H, s), 7.62 (2H, d, $J=4.7\text{ Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.89 (1H,

s), 7.90 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.56 (2H, d, J=4.7 Hz), 9.76 (1H, s), 11.14 (1H, s).

ESI-MS m/z : 347 (M+H)⁺.

実施例144

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルヒドラゾン



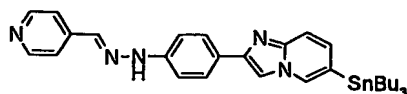
参考例185で得た化合物を利用し、実施例138と同様の操作を行い、標記化合物を褐色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.21 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.60 (2H, d, J=4.9 Hz), 7.84 (1H, s), 7.90 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.13 (1H, s), 8.54 (3H, m), 9.27 (1H, s), 10.97 (1H, s).

ESI-MS m/z : 441 (M+H)⁺.

実施例145

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(6-トリブチルスタニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルヒドラゾン



トリフルオロ酢酸 N-[4-(6-トリブチルスタニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニル]-N'-ピリジン-4-イルメチレンヒドラジド (27.3 mg) をエタノール (8 ml) に溶解し、室温にて1N水酸化ナトリウム水溶液 (0.2 ml) を加え30分攪拌した。反応液を酢酸エチル (90 ml) で希釈して水 (30 ml) で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去してフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=30:1) に付し、標記化合物 (12.0 mg) を黄色オイルとして得た。

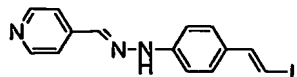
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.91 (9H, t, J=7.3 Hz), 1.14 (6H, m), 1.35 (6H, m), 1.56 (6H, m), 7.13 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.20 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.51 (2H, d, J=6.2 Hz), 7.58 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.90 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.97 (1H, s), 8.14

(1H, s), 8.59 (2H, d, J=5.8 Hz).

ESI-MS m/z : 603 (M+H)⁺.

実施例146

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(2-ヨードビニル)フェニルヒドラゾン



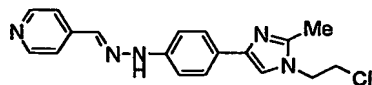
参考例189で得た化合物を利用し、実施例47と同様の操作を行い、標記化合物を赤褐色固形物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 6.93 (1H, d, J=15.0 Hz), 7.08 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.36 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.37 (1H, d, J=15.0 Hz), 7.59 (2H, dd, J=1.5 Hz, 4.7 Hz), 7.82 (1H, s), 8.53 (2H, d, J=1.5 Hz, 4.7 Hz), 10.92 (1H, s).

ESI-MS m/z : 350 (M+H)⁺.

実施例147

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-[1-(2-クロロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル]フェニルヒドラゾン



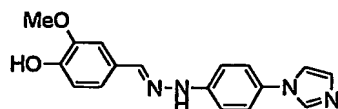
参考例191で得た化合物を利用し、実施例138と同様の操作を行い、標記化合物を黄褐色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.47 (3H, s), 3.77 (2H, t, J=5.4 Hz), 4.21 (2H, t, J=5.4 Hz), 7.09 (1H, s), 7.13 (2H, d, J=6.8 Hz), 7.50 (2H, d, J=4.4 Hz), 7.58 (1H, s), 7.68 (2H, d, J=6.6 Hz), 8.04 (1H, s), 8.58 (2H, d, J=3.9 Hz).

ESI-MS m/z : 340 (M+H)⁺.

実施例148

4-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒド 4-(イミダゾール-1-イル)フェニルヒドラゾン



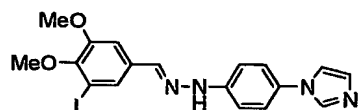
参考例 3 で得た化合物およびバニリンを用い、実施例 35 と同様の操作を行い、標記化合物を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.82 (3H, s), 6.77 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.04 (1H, s), 7.11 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.26 (1H, s), 7.41 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.56 (1H, s), 7.78 (1H, s), 8.04 (1H, s), 9.24 (1H, br s), 10.24 (1H, s).

ESI-MS m/z : 309 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 149

5-ヨード-3,4-ジメトキシベンズアルデヒド 4-(イミダゾール-1-イル)フェニルヒドラゾン



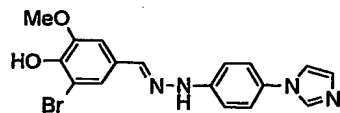
参考例 3 で得た化合物および参考例 192 で得た化合物を用い、実施例 35 と同様の操作を行い、標記化合物を薄褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.71 (3H, s), 3.88 (3H, s), 7.05 (1H, s), 7.16 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.36 (1H, s), 7.45 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 7.77 (1H, s), 8.06 (1H, s), 10.57 (1H, s).

ESI-MS m/z : 449 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 150

5-ブロモ-4-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒド 4-(イミダゾール-1-イル)フェニルヒドラゾン



参考例 3 で得た化合物および 5-ブロモバニリンを用い、実施例 35 と同様の操作を行い、標記化合物を薄褐色固体として得た。

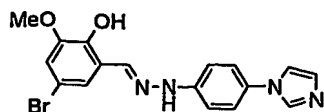
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.89 (3H, s), 7.05 (1H, s), 7.14 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.29 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.44 (2H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.57 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.06 (1H, s), 9.69 (1H, br s), 10.43

(1H, s) .

ESI-MS m/z : 387 M^+ .

実施例 151

5-ブロモ-2-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒド 4-(イミダゾール-1-イル) フェニルヒドラゾン



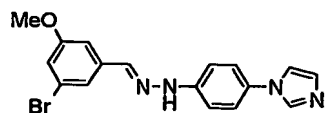
参考例 3 で得た化合物および 5-ブロモ-2-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒドを用い、実施例 35 と同様の操作を行い、標記化合物を赤褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 3.82 (3H, s), 7.04 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.08 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.42 (1H, s), 7.46 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.57 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.12 (1H, s), 9.85 (1H, s), 10.65 (1H, s) .

ESI-MS m/z : 387 M^+ .

実施例 152

5-ブロモ-3-メトキシベンズアルデヒド 4-(イミダゾール-1-イル) フェニルヒドラゾン



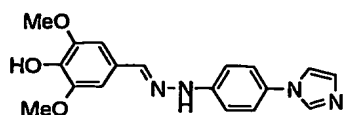
参考例 3 で得た化合物および参考例 196 で得た化合物を用い、実施例 35 と同様の操作を行い、標記化合物を黄褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 3.81 (3H, s), 7.05 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.06 (1H, s), 7.17 (2H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.20 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.46 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.80 (1H, s), 8.07 (1H, s), 10.69 (1H, s) .

ESI-MS m/z : 371 M^+ .

実施例 153

4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシベンズアルデヒド 4-(イミダゾール-1-イル) フェニルヒドラゾン



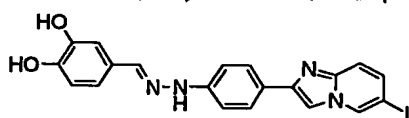
参考例 3 で得た化合物および 4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシベンズアルデヒドを用い、実施例 35 と同様の操作を行い、標記化合物を黄褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.81 (6H, s), 6.93 (2H, s), 7.05 (1H, s), 7.12 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.43 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.57 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.59 (1H, s), 10.30 (1H, s).

ESI-MS m/z : 339 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 154

3, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒド 4-(6-ヨードイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) フェニルヒドラゾン



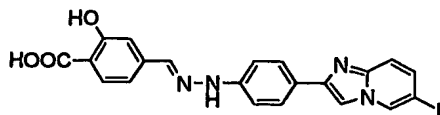
参考例 48 で得た化合物および 3, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒドを用い、実施例 35 と同様の操作を行い、標記化合物を赤褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.72 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.84 (1H, dd, $J=8.0\text{Hz}$, 2.0Hz), 7.04 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.30-7.38 (1H, m), 7.36 (2H, s), 7.72 (1H, s), 7.77 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.13 (1H, s), 8.85 (1H, s), 9.13 (1H, br s), 10.19 (1H, br s).

ESI-MS m/z : 471 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 155

3-カルボキシ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド 4-(6-ヨードイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) フェニルヒドラゾン



参考例 48 で得た化合物および 5-ホルミル-2-ヒドロキシ安息香酸を用い、実施例 35 と同様の操作を行い、標記化合物を赤褐色固体として得た。

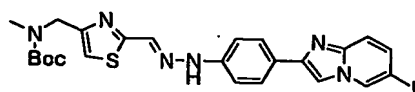
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.98 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

z), 7.10 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.40 (2H, s), 7.79 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.85–7.87 (2H, m), 7.99 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.15 (1H, s), 8.88 (1H, s), 10.41 (1H, s).

ESI-MS m/z : 499 ($M+H$)⁺.

実施例156

tert-ブチル {2-[4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルヒドラゾノメチル]チアゾール-4-イルメチル}メチルカルバメート E体



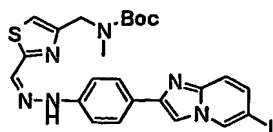
参考例48で得た化合物 (434mg) および tert-ブチル (2-ホルミルチアゾール-4-イルメチル)メチルカルバメート (318mg) をエタノール (8m1) に溶解し2時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた固形物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:アセトン=3:2) に付し、高極性成分の分画を濃縮し標記化合物 (271mg) を黄褐色固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.37 (9H, s), 2.84 (3H, s), 4.41 (2H, br s), 7.11 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.27 (1H, s), 7.38 (2H, s), 7.84 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.02 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.86 (1H, s), 11.04 (1H, s).

ESI-MS m/z : 589 ($M+H$)⁺.

実施例157

tert-ブチル {2-[4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルヒドラゾノメチル]チアゾール-4-イルメチル}メチルカルバメート Z体



実施例156において低極性成分の分画を濃縮し標記化合物 (231mg) を黄褐色固体として得た。

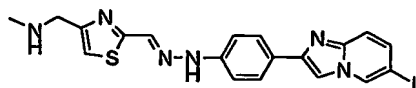
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.33, 1.43 (9H, s), 2.89, 2.96 (3H, s), 4.60 (2H, s), 7.29 (2H, d, $J=7.$

1 Hz), 7.39 (2H, s), 7.53 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.88 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.23 (1H, s), 8.87 (1H, s), 12.91, 13.17 (1H, s).

ESI-MS m/z : 589 (M+H)⁺.

実施例 158

4-(N-メチルアミノメチル)チアゾール-2-イルカルボキシアルデヒド 4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルヒドラゾン



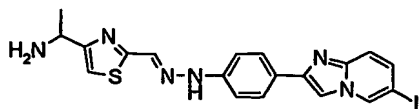
tert-ブチル {2-[4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルヒドラゾノメチル]チアゾール-4-イルメチル}メチルカルバメート E体 (83 mg) をエタノール (6 ml) に溶解し 1N塩酸-エタノール (1 ml) を加え 50℃にて 3時間撹拌した。溶媒を留去して 28%アンモニア水 (30 ml) を加え、クロロホルム:メタノール=9:1 (60 ml) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去しフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール:水=7:3:1の下層) に付し、標記化合物 (58 mg) を黄褐色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.32 (3H, s), 3.73 (2H, s), 7.11 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.31 (1H, s), 7.38 (2H, s), 7.84 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.03 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.87 (1H, s), 11.02 (1H, s).

ESI-MS m/z : 489 (M+H)⁺.

実施例 159

4-(1-アミノエチル)チアゾール-2-イルカルボキシアルデヒド 4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルヒドラゾン



参考例 48 で得た化合物 (376 mg) および tert-ブチル 1-(2-ホルミルチアゾール-4-イル)エチルカルバメート (275 mg) をエタノール (8 ml) に溶解し 2時間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣を得た。

上記残渣をメタノール (6 ml) に溶解し、飽和塩酸-メタノール (1.5 ml) を加え室温にて 3時間撹拌した。溶媒を留去した後、飽和重曹水 (100 ml) を加えア

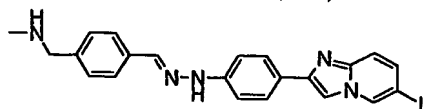
ルカリ性とし、クロロホルム：メタノール＝9：1（300ml）で2回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた固形物をジエチルエーテル－エタノールの混合液で洗浄し、標記化合物（401mg）を黄褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz, DMSO- d_6 ） δ ：1.32（3H, d, $J=6.6\text{Hz}$ ）, 2.05–2.30（2H, br s）, 4.03（1H, q, $J=6.8\text{Hz}$ ）, 7.11（2H, d, $J=8.6\text{Hz}$ ）, 7.27（1H, s）, 7.38（2H, s）, 7.84（2H, d, $J=8.5\text{Hz}$ ）, 8.02（1H, s）, 8.86（1H, s）, 11.0（1H, s）.

ESI-MS m/z ：489（ $M+H$ ） $^+$.

実施例160

4-（N-メチルアミノメチル）ベンズアルデヒド 4-（6-ヨードイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル）フェニルヒドラゾン



4-（6-ヨードイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル）フェニルヒドラジン（118mg）およびtert-ブチル（4-ホルミルベンジル）メチルカルバメート（126mg）をエタノール（10ml）に溶解し、70℃にて2時間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣を得た。

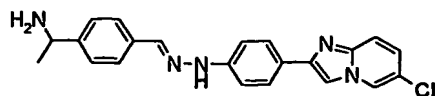
上記残渣をジクロロメタン（6ml）に溶解し、トリフルオロ酢酸（1ml）を加え室温にて2時間攪拌した。溶媒を留去した後酢酸エチル（120ml）で希釈し飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮しフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝9：1～7：1）に付し、標記化合物（96mg）を黄褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz, DMSO- d_6 ） δ ：2.38（3H, s）, 3.84（2H, s）, 7.13（2H, d, $J=8.5\text{Hz}$ ）, 7.37（2H, s）, 7.40（2H, d, $J=7.8\text{Hz}$ ）, 7.64（2H, d, $J=8.1\text{Hz}$ ）, 7.80（2H, d, $J=8.3\text{Hz}$ ）, 7.89（1H, s）, 8.15（1H, s）, 8.86（1H, s）, 10.54（1H, br s）.

ESI-MS m/z ：482（ $M+H$ ） $^+$.

実施例161

4-（1-アミノエチル）ベンズアルデヒド 4-（6-クロロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル）フェニルヒドラゾン



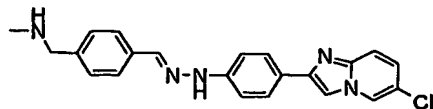
4-(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルヒドラジン (235mg) および4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)ベンズアルデヒド (318mg) のエタノール溶液 (8ml) を70℃にて3時間加熱還流した。溶媒を留去してフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=10：1) にて精製し、黄褐色固体を得た。

上記固体をジクロロメタン (6ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1ml) を加えて室温にて20時間攪拌した。減圧濃縮後、飽和重曹水 (50ml) を加えクロロホルム：メタノール=5：1 (50ml) にて2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた固形物をイソプロピルアルコールで洗浄し、標記化合物 (126mg) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.24 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.98 (1H, q, $J=6.5\text{ Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J=9.6\text{ Hz}$, 2.1Hz), 7.38 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.81 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.87 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.76 (1H, q, $J=1.0\text{ Hz}$), 10.43 (1H, s).
ESI-MS m/z : 390 ($M+H$) $^+$.

実施例162

4-(N-メチルアミノメチル)ベンズアルデヒド 4-(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルヒドラジン



4-(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルヒドラジン (148mg) および4-(N-tert-ブトキシカルボニルメチルアミノメチル)ベンズアルデヒド (143mg) のエタノール溶液 (8ml) を70℃にて3時間加熱還流した。溶媒を留去してフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=10：1) にて精製し、黄褐色固体を得た。

上記固体をジクロロメタン (8ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (2ml) を加えて室温にて16時間攪拌した。減圧濃縮後、飽和重曹水 (50ml) を加えクロロホルム：メタノール=5：1 (50ml) にて2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム

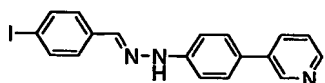
で乾燥し、溶媒を留去して得られた固形物をイソプロピルアルコールで洗浄し、標記化合物 (91 mg) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.26 (3H, s), 3.63 (2H, s), 7.12 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J=9.5\text{ Hz}$, 2.2 Hz), 7.33 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.81 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.87 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.76 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 10.45 (1H, s).

ESI-MS m/z : 390 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 163

4-ヨードベンズアルデヒド 4-(ピリジン-3-イル)フェニルヒドラゾン



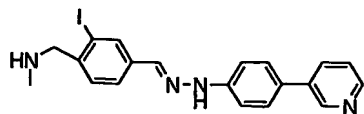
参考例 15 で得た化合物および 4-ヨードベンズアルデヒドを用い、実施例 35 と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.19 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.42 (1H, dd, $J=8.1\text{ Hz}$, 4.6 Hz), 7.48 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.75 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.48 (1H, dd, $J=4.6\text{ Hz}$, 1.5 Hz), 8.85 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 10.64 (1H, s).

EI-MS m/z : 399 (M^+).

実施例 164

3-ヨード-4-(N-メチルアミノメチル)ベンズアルデヒド 4-(ピリジン-3-イル)フェニルヒドラゾン



参考例 197 で得た化合物を利用して、実施例 47 と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として得た。

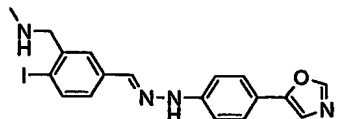
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.32 (3H, s), 3.63 (2H, s), 7.19 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.44 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.66 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.85 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.48 (1H, dd, $J=4.6\text{ Hz}$, 1.5 Hz), 8.85 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 10.64 (1H, s).

z), 7.83 (1H, s), 7.90–8.01 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.47 (1H, dd, J=1.5 Hz, 4.5 Hz), 8.85 (1H, d, J=2.7 Hz), 10.63 (1H, s).

ESI-MS m/z : 443 (M+H)⁺.

実施例165

4-ヨード-3-(N-メチルアミノメチル)ベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (84 mg) のエタノール溶液 (10 ml) に tert-ブチル (5-ホルミル-2-ヨードベンジル) メチルカルバメート (180 mg) を加え、1晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (250 mg) を黄色アモルファスとして得、そのまま次の反応に用いた。

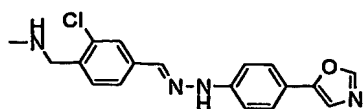
上記アモルファス (250 mg) のメタノール溶液 (2 ml) に0℃にて飽和塩酸メタノール溶液 (3 ml) を加え、室温にて1晩攪拌した。溶媒を留去して得られる残渣物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて液性をアルカリ性とし、クロロホルム-メタノール (10：1) 混合溶媒にて抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をジエチルエーテルにて洗浄してろ取し、乾燥して標記化合物 (85 mg) を黄色固形物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.35 (3H, s), 3.64 (2H, s), 7.15 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.32 (1H, dd, J=2.0 Hz, 8.3 Hz), 7.45 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.69 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.83 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.86 (1H, s), 8.33 (1H, s), 10.68 (1H, s).

ESI-MS m/z : 433 (M+H)⁺.

実施例166

3-クロロ-4-(N-メチルアミノメチル)ベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



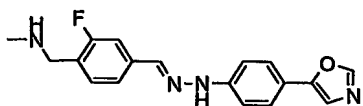
参考例 203 で得た化合物を利用して、実施例 165 と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 2.35 (3H, s), 3.79 (2H, s), 7.16 (1H, s), 7.17 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.45 (1H, s), 7.52 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.72 (1H, s), 7.87 (1H, s), 10.73 (1H, s).

ESI-MS m/z : 341 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 167

3-フルオロ-4-(N-メチルアミノメチル)ベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン



tert-ブチル [2-フルオロ-4-(N-メトキシ-N-メチルカルバモイル)ベンジル]メチルカルバメート (374mg) の THF 溶液 (10ml) に -78°C にてジイソブチル水素化アルミニウム (3.6ml, 0.95Mヘキサン溶液) を滴下し、同温にて 30 分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (5.1ml) を滴下後、室温にて 30 分間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、ジエチルエーテルを加え、1 時間攪拌後、硫酸マグネシウム、を加えて更に 1 時間攪拌した。セライトろ過後、溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、 n -ヘキサン：酢酸エチル=10：2 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、残渣 (257mg) を得た。

4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (170mg) のエタノール溶液 (10ml) に上記残渣 (257mg) を加え、1 晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール=50：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (289mg) を黄色アモルファスとして得た。

上記アモルファス (402mg) のメタノール溶液 (3ml) に 0°C にて飽和塩酸メタノール溶液 (5ml) を加え、室温にて 1 晩攪拌した。溶媒を留去して得られる残渣物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて液性をアルカリ性とし、クロロホルム-メ

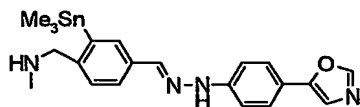
タノール（１０：１）混合溶媒にて抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール：水＝１５：３：１有機層溶出部より得た分画を減圧濃縮し、ジエチルエーテルにて洗浄してろ取し、乾燥して標記化合物（８５ｍｇ）を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （４００MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：２．２７（３H，s），３．６７（２H，s），７．１７（２H，d， $J=8.5\text{Hz}$ ），７．４４－７．４６（４H，m），７．５９（２H，d， $J=8.5\text{Hz}$ ），７．８７（１H，s），８．３３（１H，s），１０．６８（１H，s）。

ESI-MS m/z ：３２５（ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$ 。

実施例１６８

４－（ N -メチルアミノメチル）－３－トリメチルスタニルベンズアルデヒド ４－（オキサゾール－５－イル）フェニルヒドラゾン



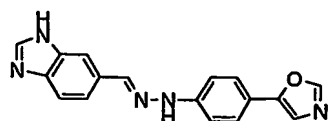
２，２，２－トリフルオロ－ N -メチル－ N -〔４－〔４－（オキサゾール－５－イル）フェニルヒドラゾノメチル〕－２－トリメチルスタニルベンジル〕アセタミド（１７．１ｍｇ）をエタノール（２．５ｍｌ）に溶解し、０℃にて１ N 水酸化ナトリウム水溶液（０．１ｍｌ）を加え室温にて２時間攪拌した。反応液をクロロホルム：メタノール＝９：１（６０ｍｌ）で希釈して水（３０ｍｌ）で２回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去してフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：アセトン＝３：２）に付し、標記化合物（９．６ｍｇ）を淡黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ （４００MHz， CDCl_3 ） δ ：０．３２（９H，s），２．３８（３H，s），３．７６（２H，s），７．１５（２H，d， $J=8.5\text{Hz}$ ），７．２１（１H，s），７．２６（１H，s），７．４６（１H，ddd， $J=7.8\text{Hz}$ ，７．１Hz，２．４Hz），７．５７（２H，d， $J=8.5\text{Hz}$ ），７．６７（１H，ddd， $J=8.6\text{Hz}$ ，７．４Hz，１．２Hz），７．７３（１H，s），７．７８（１H，d， $J=9.0\text{Hz}$ ），７．８６（１H，s）。

ESI-MS m/z ：４７０（ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$ 。

実施例１６９

ベンゾイミダゾール－５－カルボキシアルデヒド ４－（オキサゾール－５－イル）フェニルヒドラゾン



tert-ブチル 5-ホルミルベンゾイミダゾール-1-カルボキシレートおよび tert-ブチル 6-ホルミルベンゾイミダゾール-1-カルボキシレートの異性体混合物 (257mg) および 4-(オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラジン (183mg) をエタノール (10ml) に溶解し、70℃にて2時間加熱還流した後、反応液を留去し、残渣を得た。

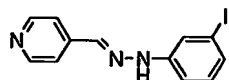
上記残渣をジクロロメタン (8ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (2ml) を室温にて加え、4時間攪拌した。減圧濃縮後、酢酸エチル (200ml) で希釈し、飽和重曹水および飽和食塩水 (各100ml) で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去してフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=8：1) に付し、標記化合物 (121mg) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 7.14 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.42 (1H, s), 7.57 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.62-7.83 (3H, m), 8.01 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.31 (1H, s), 10.48 (1H, br s), 12.49 (1H, br s).

ESI-MS m/z : 304 ($M+H$) $^+$.

実施例 170

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 3-ヨードフェニルヒドラゾン

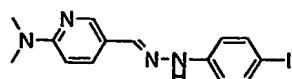


参考例 210 で得た化合物および 4-ピリジンカルボキシアルデヒドを用い、実施例 35 と同様の操作を行い、標記化合物を褐色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 7.02-7.16 (3H, m), 7.49 (1H, s), 7.59 (2H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 7.82 (1H, s), 8.54 (2H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 10.83 (1H, s).

実施例 171

6-ジメチルアミノ-3-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-ヨードフェニルヒドラゾン



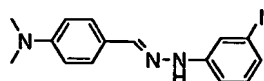
参考例 146 で得た化合物および 4-ヨードフェニルヒドラジンを用い、実施例 35

と同様の操作を行い、標記化合物を褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.50 (6H, s), 6.69 (1H, d, $J=9.1\text{ Hz}$), 6.86 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.46 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.77 (1H, s), 7.86 (1H, dd, $J=2.2\text{ Hz}$, 9.1 Hz), 8.22 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 10.19 (1H, s).
ESI-MS m/z : 367 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 172

4-ジメチルアミノベンズアルデヒド 3-ヨードフェニルヒドラゾン



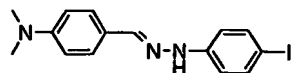
参考例 210 で得た化合物および 4-ジメチルアミノベンズアルデヒドを用い、実施例 35 と同様の操作を行い、標記化合物を黄色粉状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.50 (6H, s), 6.73 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.95–7.02 (3H, m), 7.37 (1H, s), 7.47 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.76 (1H, s), 10.06 (1H, s).

ESI-MS m/z : 324 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 173

4-ジメチルアミノベンズアルデヒド 4-ヨードフェニルヒドラゾン



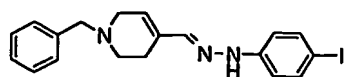
4-ヨードフェニルヒドラジンおよび 4-ジメチルアミノベンズアルデヒドを用い、実施例 35 と同様の操作を行い、標記化合物を褐色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.50 (6H, s), 6.72 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.85 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.45 (4H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.76 (1H, s), 10.08 (1H, s).

ESI-MS m/z : 366 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 174

1-ベンジル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-カルボキシアルデヒド
4-ヨードフェニルヒドラゾン

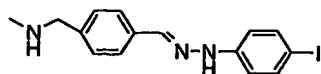


4-ヨードフェニルヒドラジンおよび参考例156で得た化合物を用い、実施例35と同様の操作を行い、標記化合物を褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.37 (2H, br s), 2.57 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 3.03 (2H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 3.58 (2H, s), 5.90 (1H, s), 6.77 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.26 (1H, q, $J=4.4\text{Hz}$), 7.33 (4H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 7.45 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.52 (1H, s), 10.11 (1H, s).
ESI-MS m/z : 418 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例175

4-(N-メチルアミノメチル)ベンズアルデヒド 4-ヨードフェニルヒドラゾン

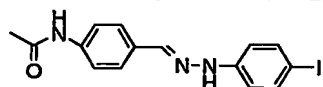


4-ヨードフェニルヒドラジンおよび参考例121で得た化合物を用い、実施例159と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.28 (3H, s), 3.66 (2H, s), 6.90 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.85 (1H, s), 10.41 (1H, s).
ESI-MS m/z : 366 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例176

N-[4-(4-ヨードフェニルヒドラゾノメチル)フェニル]アセトアミド

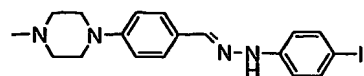


4-ヨードフェニルヒドラジンおよびN-(4-ホルミルフェニル)アセトアミド4-ヨードフェニルヒドラジンを用い、実施例35と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.05 (3H, s), 6.88 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.48 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.80 (1H, s), 10.02 (1H, s), 10.34 (1H, s).
EI-MS m/z : 379 (M) $^+$.

実施例177

4-メチルピペラジン-1-イルベンズアルデヒド 4-ヨードフェニルヒドラゾン



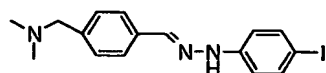
4-ヨードフェニルヒドラジンおよび4-メチルピペラジン-1-イルベンズアルデヒドを用い、実施例35と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.22 (3H, s), 2.44 (4H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 3.18 (4H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 6.86 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.94 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.46 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.48 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.77 (1H, s), 10.18 (1H, s).

ESI-MS m/z : 421 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例178

4-(N,N-ジメチルアミノメチル)ベンズアルデヒド 4-ヨードフェニルヒドラゾン



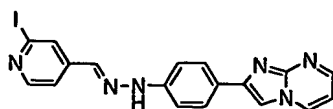
4-ヨードフェニルヒドラジン (296mg) のエタノール溶液 (30ml) に4-(N,N-ジメチルアミノメチル)ベンズアルデヒド塩酸塩 (240mg) を加え、0.5時間加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をジエチルエーテルで洗浄後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をn-ヘキサンにて洗浄、乾燥し、標記化合物 (383mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.25 (6H, s), 3.43 (2H, s), 6.89 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.31 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.59 (1H, s), 7.64 (2H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 7.72 (1H, s).

EI-MS m/z : 379 (M) $^+$.

実施例179

2-ヨードピリジン-4-カルボキシアルデヒド 4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルヒドラゾン



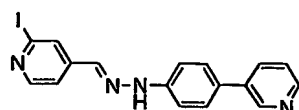
参考例 100 および参考例 180 で得た化合物を用い、実施例 35 と同様の操作を行い、標記化合物を黄褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 7.03 (1H, dd, $J=6.8\text{ Hz}$, 4.2 Hz), 7.23 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 7.75 (1H, s), 7.90 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.02 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.28 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 8.48 (1H, q, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.93 (1H, dd, $J=6.8\text{ Hz}$, 2.0 Hz), 11.12 (1H, s).

ESI-MS m/z : 441 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 180

2-ヨードピリジン-4-カルボキシアルデヒド 4-(ピリジン-3-イル)フェニルヒドラゾン



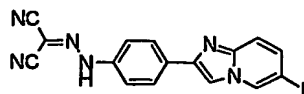
参考例 15 および参考例 100 で得た化合物を用い、実施例 35 と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 7.27 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.57 (1H, dd, $J=7.9\text{ Hz}$, 5.0 Hz), 7.66 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 7.69 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.77 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.19 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.29 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 8.55 (1H, dd, $J=4.9\text{ Hz}$, 1.5 Hz), 8.93 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 11.18 (1H, s).

ESI-MS m/z : 401 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 181

4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)フェニルヒドラゾノマロノニトリル



マロノニトリル (87.5mg) のメタノール (3ml) および水 (6ml) 溶液に 0℃にて酢酸ナトリウム (227mg) を加え 30分攪拌した後、4-(6-ヨードイ

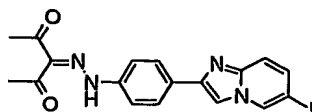
ミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) フェニルジアゾニウム テトラフルオロボレート (480mg) を加え、室温にて20時間攪拌した。不溶物をろ取り水洗した後、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=30:1) に付し、標記化合物 (351mg) を赤色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 7.45 (2H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.97 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.31 (1H, s), 8.92 (1H, s).

ESI-MS m/z : 413 ($M+H$) $^+$.

実施例182

3-[4-(6-ヨードイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-イル) フェニルヒドラゾノ] ペンタン-2, 4-ジオン



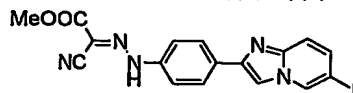
アセチルアセトンを用いて、実施例181と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 2.48 (6H, s), 7.42 (2H, s), 7.64 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.99 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.31 (1H, s), 8.90 (1H, s), 14.11 (1H, br s).

ESI-MS m/z : 447 ($M+H$) $^+$.

実施例183

メチル シアノ [4-(6-ヨードイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-イル) フェニルヒドラゾノ] 酢酸 E, Z異性体混合物



シアノ酢酸メチルを用いて、実施例181と同様の操作を行い、標記化合物をE、Z異性体混合物の黄色固体として得た。

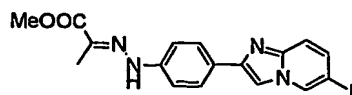
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 3.82 (2.4H, s), 3.86 (0.6H, s), 7.42 (2H, s), 7.54 (1.6H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.59 (0.4H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.97 (1.6H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.99 (0.4H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.28 (0.8H, s), 8.31 (0.2H, s), 8.90 (1H, s), 12.35 (0.8H, br s).

s), 12.97 (0.2H, br s).

ESI-MS m/z : 446 (M+H)⁺.

実施例184

メチル 2-[4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)フェニルヒドラゾノ]プロピン酸



参考例48で得た化合物およびピルビン酸メチルを用いて、実施例35と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 2.08 (3H, s), 3.74 (3H, s), 7.32 (2H, d, J=8.8Hz), 7.39 (2H, s), 7.85 (2H, d, J=8.8Hz), 8.19 (1H, s), 8.87 (1H, s), 9.96 (1H, s).

ESI-MS m/z : 435 (M+H)⁺.

試験例1

アミロイドβ蛋白質のアミロイド形成に対する薬剤の効果の検討

アミロイドβ蛋白質 (Amyloid β-Protein (Human, 1-40)) ; (株) ペプチド研究所製) 15 μMと表4に示す被験薬物 1.6、8、40 μMとをPBS (-) 中にて室温で1日インキュベートした。その後にアミロイド形成量をチオフラビンT法 (Naiki et al. Lab Invest, 65, 104-110, 1991). にて測定した。測定値は、薬物非添加群のアミロイド形成量に対する相対値 (%) に換算した後にアミロイド形成の50%抑制濃度 (IC₅₀ 値) を算定した。

表4

| 被験薬物 | IC ₅₀ 値 (μM) |
|-------|-------------------------|
| DDNP | 3.23 |
| ココナート | 0.87 |
| 実施例3 | 2.94 |

DDNP: 2-(1,1-dicyanopropen-2-yl)-6-dimethylaminonaphthalene

試験例2

種々のアミロイド形成タンパクのアミロイド形成に対する薬剤の効果の検討

アミロイド形成タンパクであるアミロイドβ蛋白質 (Amyloid β-Protein (Human, 1-40)) ; 10 μM ; (株) ペプチド研究所製、β-Amyloid (1-42) ; 1

0 μ M ; アメリカンペプタイド社製)、プリオンタンパクの部分フラグメント (P r P 1 1 8 - 1 3 5 ; 5 0 μ M ; バックム社製)、アミリン (1 0 μ M ; バックム社製) と実施例 3 の化合物 (1 . 6 , 8 , 4 0 μ M) とを P B S (-) 中にて室温でインキュベートした。プリオンタンパク以外は翌日に、プリオンタンパクのみは 1 0 日間インキュベートした後に採取して、アミロイド形成量をチオフラビン T 法にて測定した。測定値は実施例化合物非添加群のアミロイド形成量に対する相対値 (%) に換算した後にアミロイド形成の 5 0 % 抑制濃度 (I C ₅₀ 値) を算定した。

表 5

| アミロイド形成タンパク | I C ₅₀ (μ M) |
|-------------------|-------------------------------|
| A β 1 - 4 0 | 1 . 1 6 |
| A β 1 - 4 2 | 0 . 7 0 |
| アミリン | 2 . 0 8 |
| プリオンタンパク | 1 . 9 7 |

A β 1 - 4 0 : A m y l o i d β - P r o t e i n (H u m a n , 1 - 4 0)

A β 1 - 4 2 : β - A m y l o i d (1 - 4 2)

試験例 3

アミロイドへの特異的結合

蛍光を有する実施例 2 1 の化合物を、5 0 μ M の濃度で TBS に溶解し、ホルマリン固定されたヒトアルツハイマー病脳切片 (B i o C h a i n 社から購入) にインキュベートした。その後、切片を飽和炭酸リチウム / 4 0 % エタノールで分別し、乾燥後に蛍光顕微鏡で観察を行った。その結果、老人斑に蛍光の集積が認められた。

したがって、本発明の化合物は、アルツハイマー脳中のアミロイドに特異的に結合できることを示した。

本発明を詳細にまた特定の実施態様を参照して説明したが、本発明の精神と範囲を逸脱すること無く様々な変更や修正を加えることができることは当業者にとって明らかである。

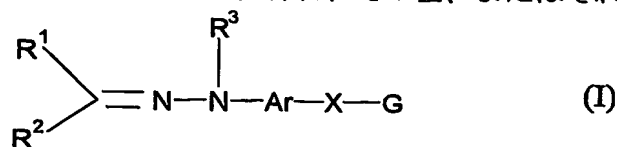
本出願は、2003年3月31日出願の日本特許出願 (特願2003-94257) に基づくものであり、その内容はここに参照として取り込まれる。ここに引用されるすべての参照は全体として取り込まれる。

産業上の利用可能性

試験例から明らかなように、本発明の化合物（I）は、アミロイド形成タンパクのアミロイド形成を抑制し、またアミロイドに特異的に結合した。したがって、本発明の化合物（I）は、アミロイドと呼ばれる特殊な線維状の安定なタンパク凝集体が蓄積することに起因する疾患の予防および／または治療剤として有用であり、また、診断薬としても応用することができる。

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I) で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物



(式中、 R^1 および R^2 は、各々独立して、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルケニル基、ハロゲノアルキニル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、N-ヒドロキシアルキルカルバモイル基、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の複素環アルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環アルケニル基を意味し、置換基は以下の群 (A) から選ばれる1個または同一もしくは異なった2～3個を意味する。

群 (A) :

ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲノアルキル基、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルコキシ基、アルコキシカルボニルアルコキシ基、アラルキルオキシ基、N-アルキルアミノアルキルカルボニル基、N, N-ジアルキルアミノアルキルカルボニル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルコキシ基、モルホリノカルボニルアルコキシ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アミノスルホニル基、N-アルキルアミノスルホニル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニル基、スルホ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、テトラゾリル基、トリアルキルスズ基、トリアルキルシリル基、アミノスルホニルアルキル基、N-アルキルアミノスルホニルアルキル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニルアルキル基、アラルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、N-アルキルアミノスルホニルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノスルホニルアミノ基、N-アルキルアミノアシルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノアシルアミノ基、

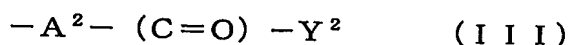
次式 (I I) で表される基



(基中、 A^1 は、単結合またはハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基を意味する。 Y^1 は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環基を意味する。)

Y^1 上の置換基としては、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲノアルキル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノ基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノ基およびN-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノアルキル基から選ばれる1個または同一もしくは異なった2～3個を意味する。)

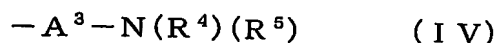
次式 (I I I) で表される基



(基中、 A^2 は、単結合、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6の-O-アルキレン基(ただし、アルキレン基は基中のカルボニル基に結合する)を意味する。 Y^2 は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環基を意味する。)

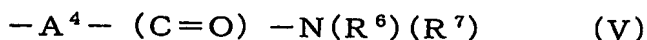
Y^2 上の置換基としては、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲノアルキル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノ基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノ基およびN-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノアルキル基から選ばれる1個または同一もしくは異なった2～3個を意味する。)

次式 (I V) で表される基



(基中、 A^3 は、単結合、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6の-O-アルキレン基(ただし、アルキレン基は基中の窒素原子に結合する)またはハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6の-(C=O)-アルキレン基(ただし、アルキレン基は基中の窒素原子に結合する)を意味する。)

R⁴およびR⁵は、各々独立して、水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ハロゲノアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、N-アルキルアミノスルホニル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニル基、N-アルキルアミノアルキルカルボニル基、N, N-ジアルキルアミノアルキルカルボニル基、アルキルジフェニルシリルオキシアルキル基を意味する。) および次式 (V) で表される基、



(基中、A⁴は、単結合、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基またはハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6の-O-アルキレン基(ただし、アルキレン基はカルボニル基に結合する)を意味する；

R⁶およびR⁷は、各々独立して、水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ハロゲノアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、N-アルキルアミノスルホニル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニル基、N-アルキルアミノアルキルカルボニル基、N, N-ジアルキルアミノアルキルカルボニル基、アルキルジフェニルシリルオキシアルキル基を意味する。)；

R³は、水素原子、置換基を有することもあるアルキル基、アシル基またはアルコキシカルボニル基を意味する；

A^rは、芳香族炭化水素、飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環から誘導される2価の基を意味し、群(B)から選ばれる1個または同一もしくは異なった2～3個の置換基を有してもよい。

群(B)：

ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲノアルキル基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、アルキルアミノ基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、メルカプト基、アルキルチオ基、アミノスルホニル基、N-アルキルアミノスルホニル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニル基、スルホ基、トリアルキルスズ基、およびトリアルキルシリル基；

Xは、単結合、置換基を有することもある直鎖状または分枝状の炭素数1～3のアルキレン基、置換基を有することもある直鎖状または分枝状の炭素数1～3のアルケニレン基、置換基を有することもある直鎖状または分枝状の炭素数1～3のアルキニレン基またはカルボニル基を意味する；

Gは、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルケニル基、ハロゲノアルキニル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、N-アルキルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノ基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環基を意味し、置換基は以下の群(C)から選ばれる1個または同一もしくは異なった2～3個の置換基を意味する。

群(C)：

ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルケニル基、ハロゲノアルコキシ基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、N-アルキルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノ基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、メルカプト基、アルキルチオ基、アミノスルホニル基、N-アルキルアミノスルホニル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニル基、オキソ基、トリアルキルスズ基、およびトリアルキルシリル基。

2. R^1 および R^2 が、各々独立して、水素原子、アルキル基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、ハロゲノアルケニル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、N-ヒドロキシアルキルカルバモイル基、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環基である請求の範囲1記載の一般式(I)で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

3. R^3 が、水素原子である請求の範囲1または2に記載の一般式(I)で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

4. Arが、フェニレン基である請求の範囲1～3のいずれか1項に記載の一般式(I)で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

5. Xが、単結合または置換基を有することもある直鎖状または分枝状の炭素数1～3のアルキレン基である請求の範囲1～4のいずれか1項に記載の一般式(I)で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

6. Gが、ハロゲン原子、ハロゲノアルケニル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、N, N-ジアルキルアミノ基、置換基を有することもある飽和もしくは

不飽和の5～6員の環状炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環基である請求の範囲1～5のいずれか1項に記載の一般式(I)で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

7. 置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 、ArまたはGのいずれかが放射線放出核種で標識されている請求の範囲1～6のいずれか1項に記載の一般式(I)で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

8. 放射線放出核種が、放射性ヨウ素原子である請求の範囲7に記載の一般式(I)で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

9. 請求の範囲1～8のいずれか1項に記載の一般式(I)で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物からなる医薬。

10. 請求の範囲1～8のいずれか1項に記載の一般式(I)で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物と医薬上許容される担体を含む医薬組成物。

11. 請求の範囲1～8のいずれか1項に記載の一般式(I)で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を含むアミロイド蛋白質もしくはアミロイド様蛋白の凝集および／または沈着阻害剤。

12. 請求の範囲1～8のいずれか1項に記載の一般式(I)で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を含むコンフォメーション病の予防および／または治療剤。

13. 請求の範囲1～8のいずれか1項に記載の一般式(I)で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を含むアミロイドが蓄積することに起因する疾患の予防および／または治療剤。

14. 請求の範囲1～8のいずれか1項に記載の一般式(I)で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を含むアルツハイマー病、ダウン症候群、クロイツフェルト・ヤコブ病、II型糖尿病、透析アミロイドーシス、AAアミロイドーシス、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群、マックス・ウエルズ症候群、限局性心房性アミロイド、甲状腺髄様癌、皮膚アミロイドーシス、限局性結節性アミロイドーシス、ALアミロイドーシス、AHアミロイドーシス、家族性アミロイドポリニューロパチー、老人性全身性アミロイドーシス、脳血管アミロイドーシス、家族性地中海熱、パーキンソン病、タウオパチー、ALS、CAGリピート病の予防および／または治療剤。

15. 請求の範囲7または8に記載の一般式(I)で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を含む放射性診断薬。

16. 請求の範囲1に記載の一般式(I)で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、コンフォメーション病の予防および/または治療方法。

17. 請求の範囲1に記載の一般式(I)で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、アミロイドが蓄積することに起因する疾患の予防および/または治療方法。

18. 請求の範囲1に記載の一般式(I)で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、アルツハイマー病、ダウン症候群、クロイツフェルト・ヤコブ病、II型糖尿病、透析アミロイドーシス、AAアミロイドーシス、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群、マックス・ウエルズ症候群、限局性心房性アミロイド、甲状腺髄様癌、皮膚アミロイドーシス、限局性結節性アミロイドーシス、ALアミロイドーシス、AHアミロイドーシス、家族性アミロイドポリニューロパチー、老人性全身性アミロイドーシス、脳血管アミロイドーシス、家族性地中海熱、パーキンソン病、タウオパチー、ALS、CAGリピート病の予防および/または治療方法。

19. 請求の範囲7に記載の一般式(I)で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を投与し、放射線放出核種を検出することを特徴とする、アミロイドの蓄積を診断する方法。

20. コンフォメーション病の予防および/または治療剤を製造するための、請求の範囲1~8のいずれか1項に記載の一般式(I)で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物の使用。

21. アミロイドが蓄積することに起因する疾患の予防および/または治療剤を製造するための、請求の範囲1~8のいずれか1項に記載の一般式(I)で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物の使用。

22. アルツハイマー病、ダウン症候群、クロイツフェルト・ヤコブ病、II型糖尿病、透析アミロイドーシス、AAアミロイドーシス、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群、マックス・ウエルズ症候群、限局性心房性アミロイド、甲状腺髄様癌、皮膚アミロイドーシス、限局性結節性アミロイドーシス、ALアミロイドーシス、AHアミロイドーシス、家族性アミロイドポリニューロパチー、老人性全身性アミロイドーシス、脳血管アミロイドーシス、家族性地中海熱、パーキンソン病、タウオパチー、ALS、CAGリピート病の予防および/または治療剤を製造するための、請

求の範囲 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物の使用。

23. 放射性診断薬の製造のための、請求の範囲 7 または 8 に記載の一般式 (I) で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004607

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C251/86, C07D211/70, 213/53, 233/61, 263/32, 277/10,
277/66, 295/12, 401/12, 413/12, 417/12, 471/04, 487/04,
513/04, A61K31/15, 31/417, 31/421, 31/427, 31/437, 31/44,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C251/86, C07D211/70, 213/53, 233/61, 263/32, 277/10,
277/66, 295/12, 401/12, 413/12, 417/12, 471/04, 487/04,
513/04, A61K31/15, 31/417, 31/421, 31/427, 31/437, 31/44,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| A | JP 2003-40778 A (Kyushu TLO Co., Ltd.), 13 February, 2003 (13.02.03), Full text | 1-16, 20-23 |
| A | WO 99/59597 A1 (THE UNIVERSITY OF BRITISH COLUMBIA), 25 November, 1999 (25.11.99), Full text & EP 1077706 A1 & JP 2002-515437 A & US 5981168 A | 1-16, 20-23 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
14 July, 2004 (14.07.04)

Date of mailing of the international search report
03 August, 2004 (03.08.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004607

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 16-19

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 16-19 pertain to a method for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter for which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Compounds which inhibit the deposition of an amyloid protein, etc. and have the structure "C=N-N-ring" are known to persons skilled in the art (JP 2003-40078 A, WO 99/59597 A1).

In view of this, the technical feature "C=N-N-ring" common to the choices in claim 1, etc. cannot be regarded as "a special technical feature (a technical feature which clearly shows a contribution to the prior art)" common thereto.

This means that claim 1, etc. involve two or more inventions which have no technical relationship involving a special technical feature and are described in an alternative way.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Claims 1-15 and 20-23

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004607

(With respect to subject matters for international search)

Of the "compounds represented by the general formula (I) wherein Ar is 1,4-phenylene, X is a single bond, and G is a group bonded through a carbon atom" which can be a subject matter for an international search, the compounds which have been objectively proved to actually bond specifically to an amyloid-like protein to inhibit formation are limited to the compounds shown in Examples 3 and 21.

The compounds which can interact with an amyloid-like protein are generally limited to ones having specific chemical structures, molecular sizes, functional groups, and properties (hydrophilicity/hydrophobicity and electrical properties).

It cannot hence be presumed that compounds which are significantly different in chemical structure, etc. from the compounds of Examples 3 and 21 (e.g., the compounds in which both R¹ and R² are hydrogen and the compounds in which G is carboxy), among the compounds which can be a subject matter for an international search, have the same amyloid formation inhibitory activity as the compounds of Examples 3 and 21.

Consequently, claims 1-16 and 20-23 are not sufficiently supported by the description.

The "compounds represented by the general formula (I) wherein Ar is 1,4-phenylene, X is a single bond, and G is a group bonded through a carbon atom" of claims 1-16 and 20-23 involve compounds not sufficiently supported by the description. Because of this, the relevance of the compounds not sufficiently supported by the description to the prior art cannot be judged (especially with respect to an inventive step).

Therefore, an international search report was made only for the "compounds in which R¹ and G each is an optionally substituted, unsaturated, 5- to 7-membered, heterocyclic group and R² and R³ each is hydrogen", among the "compounds represented by the general formula (I) wherein Ar is 1,4-phenylene, X is a single bond, and G is a group bonded through a carbon atom", and for medicines or the like containing the same.

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 31/495, 31/4439, 31/444, 31/4545, 31/4709, 31/496, 31/5377,
A61P3/00, 3/10, 25/00, 25/16, 25/28, 31/10, 35/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 31/495, 31/4439, 31/444, 31/4545, 31/4709, 31/496, 31/5377,
A61P3/00, 3/10, 25/00, 25/16, 25/28, 31/10, 35/00

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C251/86, C07D211/70, 213/53, 233/61, 263/32, 277/10, 277/66, 295/12, 401/12, 413/12, 417/12, 471/04, 487/04, 513/04, A61K31/15, 31/417, 31/421, 31/427, 31/437, 31/44, 31/495, 31/4439, 31/444, 31/4545, 31/4709, 31/496, 31/5377, A61P3/00, 3/10, 25/00, 25/16, 25/28, 31/10, 35/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C251/86, C07D211/70, 213/53, 233/61, 263/32, 277/10, 277/66, 295/12, 401/12, 413/12, 417/12, 471/04, 487/04, 513/04, A61K31/15, 31/417, 31/421, 31/427, 31/437, 31/44, 31/495, 31/4439, 31/444, 31/4545, 31/4709, 31/496, 31/5377, A61P3/00, 3/10, 25/00, 25/16, 25/28, 31/10, 35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)
REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| A | J P 2003-40778 A (株式会社産学連携機構九州) 2 003. 02. 13 全文 | 1-16, 20-23 |
| A | WO 99/59597 A1 (THE UNIVERSITY OF BRITISH COLU MBIA) 1999. 11. 25 全文 & EP 1077706 A1 & J P 2002-515437 A & US 598 1168 A | 1-16, 20-23 |

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14. 07. 2004

国際調査報告の発送日

03. 8. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

吉住 和之

4 H

9165

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 16-19 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲16-19は、治療による人体の処置方法であり、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

アミロイドタンパクの沈着等を阻害し、構造「C=N-N-環」を有する化合物は当業者
に公知である(JP 2003-40078 A、WO 99/59597 A1)。
とすると、請求の範囲1等の各選択肢に同一の技術的特徴「C=N-N-環」を、同一の
「特別な技術的特徴(先行技術に対して行う貢献を明示する技術的特徴)」ということはで
きない。
してみれば、請求の範囲1等には、特別な技術的特徴を含む技術的な関係のない複数の発
明が択一的な形式で記載されていることになる。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲1-15、20-23

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

(国際調査の対象について)

国際調査の対象となる「Arが1, 4-フェニレン基であり、Xが単結合であり、そしてGが炭素原子を通じて結合する基である一般式(I)で表される化合物」のうち、実際にアミロイド様蛋白に特異的に結合し、形成を阻害することが客観的に示されている化合物は実施例3、21のものだけである。

そして、アミロイド様蛋白と相互作用できる化合物は、通常特定の化学構造、分子の大きさ、官能基、物性(親水・疎水性、電気的性質)のものに限られる。

してみれば、国際調査の対象となる上述の化合物のうち、実施例3、21の化合物とは顕著に化学構造等の異なる化合物(例えばR¹、R²がともに水素原子である化合物、Gがカルボキシル基である化合物等)が、実施例3、21の化合物と同様のアミロイド形成阻害作用等を有するとは推認できない。

したがって、請求の範囲1-16、20-23は、明細書により十分な裏付けがなされていない。

請求の範囲1-16、20-23の「Arが1, 4-フェニレン基であり、Xが単結合であり、そしてGが炭素原子を通じて結合する基である一般式(I)で表される化合物」には、明細書により十分な裏付けがなされていない化合物が包含されているため、この明細書により十分な裏付けがなされていない化合物と先行技術との関連(特に進歩性)を判断することができない。

したがって、国際調査報告は、「Arが1, 4-フェニレン基であり、Xが単結合であり、そしてGが炭素原子を通じて結合する基である一般式(I)で表される化合物」のうち、「R¹、Gが置換基を有することもある不飽和の5~7員の複素環基であり、R²、R³が水素原子である化合物」及びその医薬等についてだけ作成した。